

Revisão sobre a avaliação clínica na Insuficiência Cardíaca: Uma  
comparação objetiva entre as classes funcionais I e II da New York Heart  
Association

Dissertação de Mestrado em Cardiologia

Mariana Blacher

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:

Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

REVISÃO SOBRE A AVALIAÇÃO CLÍNICA NA INSUFICIÊNCIA  
CARDÍACA: UMA COMPARAÇÃO OBJETIVA ENTRE AS CLASSES  
FUNCIONAIS I E II DA NEW YORK HEART ASSOCIATION

Autor: Mariana Blacher

Orientador: Prof. Dr. Luis Eduardo Paim Rohde

*Dissertação submetida como requisito para  
obtenção do grau de Mestre ao Programa de Pós-  
Graduação em Ciências da Saúde, área de  
concentração: Cardiologia e Ciências  
Cardiovasculares, da Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul.*

Porto Alegre 2019

### CIP - Catalogação na Publicação

BLACHER, MARIANA GUIMARAES

Revisão sobre a avaliação clínica na Insuficiência Cardíaca: Uma comparação objetiva entre as classes funcionais I e II da New York Heart Association / MARIANA GUIMARAES BLACHER. -- 2019.

61 f.

Orientador: Luis Eduardo Paim Rohde.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Insuficiência cardíaca. 2. Classe funcional da New York Heart Association . I. Rohde, Luis Eduardo Paim, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## **AGRADECIMENTOS**

O cuidado dos pacientes com insuficiência cardíaca agrega muitos dos avanços da medicina atual e exige a atuação de múltiplos profissionais médicos e de áreas afins de forma coordenada e com afinidade de propósitos. A especialização e a capacidade de trabalhar em equipe são as características diferenciais da Medicina das últimas décadas, permitindo que fossem agregadas a rotina de atendimento assistencial, medicamentos, cirurgias e tantos outros processos diagnósticos e assistenciais que colaboram na redução da morbi-mortalidade dos pacientes.

Esta tese de mestrado também não poderia ser realizada apenas pelo esforço individual de uma pessoa. Ela é fruto da junção de esforços de vários profissionais que participaram para eu pudesse atingir com sucesso esta meta.

Entre as muitas pessoas e entidades que me auxiliaram, gostaria de agradecer especialmente:

Ao Dr Luis Eduardo Paim Rohde, meu orientador, pelas opiniões sempre importantes, pela segurança que me transmitiu e pelo seu entusiasmo.

A Dra Carisi Anne Polanczyk, Chefe do Serviço de Cardiologia do Hospital Moinhos de Vento, que auxiliou de todas as maneiras a realização deste projeto.

Ao Dr André Zimerman, que auxiliou na tabulação dos dados e nos cálculos estatísticos, com muita dedicação e responsabilidade.

Aos acadêmicos Eduardo Grespan e Pedro Engster que participaram com interesse na análise estatística dos dados, encontrando espaço entre as suas atividades da faculdade.

À coordenadora do Programa de Pós Graduação em Cardiologia da FAMED-UFRGS, Dra Sandra Fuchs, pelo apoio que recebi como aluna do Curso.

Finalmente, um agradecimento a minha família, meu filho Davi, meu marido Gustavo, minha mãe Beth, meu pai Celso (in memoriam) e minhas irmãs Laura e Alice que são o maior exemplo de força e dedicação na minha vida.

## SUMÁRIO

Resumo.....	6
Abstract.....	8
Revisão da literatura.....	10
Justificativa.....	22
Objetivos.....	23
Referências.....	24
Artigo original em inglês.....	30
Conclusão e considerações finais.....	61

## RESUMO

**Importância:** a classe funcional da New York Heart Association (NYHA) desempenha um papel central na avaliação da insuficiência cardíaca (IC), entretanto ela pode apresentar uma confiabilidade limitada na avaliação das formas leves da síndrome.

**Objetivo:** Comparar medidas objetivas da avaliação funcional da IC entre os pacientes classificados como NYHA I e II.

**Desenho:** Estudo observacional transversal e longitudinal, aninhado em um ensaio clínico randomizado. Realizado em 11 centros de IC no Brasil.

**Participantes:** pacientes ambulatoriais com IC estável com fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida (FEVE <45%) e congestão clínica mínima, incluídos no estudo ReBIC-1.

**Exposição (s):** Classe funcional da NYHA.

**Principais resultados e medidas:** classe funcional da NYHA, teste de caminhada dos 6 minutos (TC6), níveis de peptídeo natriurético (NT-ProBNP), auto-percepção do paciente usando um escore visual analógico (EVA) de dispnéia, e alterações sequenciais no (EVA) em dois momentos.

**Resultados:** Analisamos 188 pacientes ambulatoriais com IC (idade média de 59 ( $\pm$  13) anos e FEVE de 32 ( $\pm$  8%), em classe I da NYHA (65%) e II (35%). Observamos uma diferença absoluta de 10 pontos nos escores EVA de dispneia avaliados entre os pacientes da classe I e II da NYHA 16 [4,3-30] versus 26 [11-49]; valor de  $p = 0,0015$ , (Wilcoxon rank sum test) mas com uma sobreposição entre os pacientes (sobreposição de densidade = 64%). Os níveis de log NT-proBNP foram de  $6,38 \pm 1,26$  pg / mL e  $6,76 \pm 1,07$  pg / mL nos pacientes da classe I e II da NYHA, respectivamente (valor de  $p = 0,038$ ; sobreposição de densidade = 86%). A distância média no TC6 foi de 390-112 metros e 354-105 metros nos pacientes da classe I e II da NYHA, respectivamente (valor de  $p =$

0,038, sobreposição de densidade de 76%). Na análise longitudinal, pacientes com IC com melhora, estabilidade ou piora da classe funcional não apresentaram uma significativa variação na EAV na auto-avaliação da dispnéia (alteração mediana na EVA = 0 para os três grupos, valor de  $p = 0,21$ ).

**Conclusões e Relevância:** Houveram diferenças significativas de pequena magnitude entre os vários marcadores de avaliação funcional de acordo com a classe da NYHA, entretanto a maioria dos pacientes classificados como classe I e II da NYHA tinham uma percepção semelhante de suas limitações, capacidades físicas e níveis de peptídeos natriuréticos. As decisões clínicas baseadas exclusivamente na classificação da NYHA, conforme sugerido pelas diretrizes internacionais, devem ser vistas com cautela.

ClinicalTrials.gov Identificador: NCT02689180 Palavras-chave: insuficiência cardíaca, dispnéia, classe funcional

## ABSTRACT

**Importance:** New York Heart Association (NYHA) functional class plays a central role in heart failure (HF) assessment but might have limited reliability in the evaluation of mild forms of the syndrome.

**Objective:** To compare objective measures of HF functionality between patients classified as NYHA I and II.

**Design:** Observational cross sectional and longitudinal study, nested in a randomized clinical trial.

**Setting:** 11 HF clinics in Brazil.

**Participants:** Stable HF outpatients with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF<45%) and minimal clinical congestion, included in the ReBIC-1 trial.

**Exposure(s):** NYHA functional class.

**Main Outcome(s) and Measure(s):** NYHA class, 6-minute walk test (6MWT), Nterminal pro-brain natriuretic peptide (NT-ProBNP) levels, patient's self-perception of dyspnea using a visual analogue score (VAS), and temporal changes in dyspnea VAS overtime.

**Results:** We analyzed 188 HF outpatients (mean age of 59( $\pm$ 13) years and LVEF of 32( $\pm$ 8%)), on NYHA class I (65%) and II (35%) at baseline. We observed an absolute 10 points difference in the self-assessed dyspnea VAS scores between NYHA class I and II patients (16 [4.3-30] versus 26 [11-49]; p value = 0.0015, Wilcoxon rank sum test), but overlap between individual patients was substantial (density overlap = 64%). Log NT-proBNP levels were 6.38 $\pm$ 1.26 pg/mL and 6.76 $\pm$ 1.07 pg/mL in NYHA class I and II patients, respectively (p value = 0.038; density overlap = 86%). Mean distance in the 6MWT was 390 $\pm$ 112 meters and 354 $\pm$ 105 meters in NYHA class I and II patients,



respectively (p value = 0.038, density overlap of 76%). In longitudinal analysis, HF patients with improvement, stability or worsening of functional class had no significant variation on self-assessed dyspnea VAS (median change in VAS = 0 for the three groups, p value = 0.21).

**Conclusions and Relevance:** There were significant differences of small magnitude among several markers of physical functionality according to NYHA class, but the majority of patients labeled as NYHA class I and II had similar self-perception of their limitation, objective physical capabilities and levels of natriuretic peptides. Clinical decisions based solely on NYHA classification, as suggested by international guidelines, should be viewed with caution.

**ClinicalTrials.gov Identifier:** NCT02689180 **Keywords:** heart failure, dyspnea, functional class

## REVISÃO DA LITERATURA

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa que resulta de qualquer distúrbio cardiovascular estrutural ou funcional, causando uma perfusão sistêmica inadequada para atender às demandas metabólicas do organismo (1). Ela é uma condição clínica endêmica em todo o mundo, de alto custo, incapacitante e com mortalidade elevada, representando um grave problema de saúde pública (2)(3). Dados da American Heart Association (AHA) de 2019 estimam que atualmente existam 6,2 milhões de americanos acima dos 20 anos com o diagnóstico desta patologia. Isto representa um aumento em relação aos dados anteriores de 2009-2012 que estimavam uma prevalência de 5,7 milhões de indivíduos com IC nos EUA. Neste contexto, projeta-se que a prevalência desta patologia irá aumentar 46% de 2012 até 2030, resultando num total de 8 milhões de pessoas acima dos 18 anos com IC. Adicionalmente, a porcentagem total desta doença também irá aumentar de 2,42% em 2012 para 2,97% em 2030. Este aumento previsto para os próximos anos está relacionado ao desenvolvimento tardio desta patologia e ao envelhecimento da população mundial, mostrando a importância da avaliação e do tratamento precoces (4).

As principais manifestações da IC são a fadiga e a dispneia, que podem limitar a tolerância ao exercício, e a retenção de fluidos, que leva a congestão pulmonar e esplâncnica e ao edema periférico. Alguns pacientes podem apresentar intolerância ao exercício e pouca evidência de congestão, enquanto outros apresentam edema, dispneia e fadiga. Devido às apresentações clínicas diversas, não existe um teste único para diagnosticar a IC, e isto implica em uma ampla anamnese e um exame físico adequado (5).

A síndrome clínica da IC pode resultar de alterações no pericárdio, miocárdio, endocárdio, válvulas cardíacas, grandes vasos ou anormalidades metabólicas. Muitos

pacientes podem apresentar os sintomas de IC devido a função prejudicada do ventrículo esquerdo (VE). Deve ser enfatizado que a IC não é sinônimo de cardiomiopatia ou de disfunção de VE, estes dois termos descrevem possíveis causas do desenvolvimento desta patologia. A IC pode estar associada com uma grande variação da função ventricular, desde pacientes com VE de tamanho normal e fração de ejeção preservada, até pacientes com severa dilatação de VE e/ou redução da fração de ejeção. Em muitos pacientes as alterações na função sistólica e diastólica coexistem, a despeito da fração de ejeção do paciente (6).

Devido a ampla apresentação clínica dos pacientes com IC e do aumento da prevalência desta patologia em função do envelhecimento da população e do aumento da expectativa de vida dos pacientes com cardiopatia, torna-se imperativo a detecção precoce desta patologia e da adoção de medidas preventivas. Existe um alto risco de desenvolver IC nos pacientes com hipertensão, diabetes, obesidade e doença arterial coronariana, tornando estas patologias áreas prioritárias de prevenção (1)(7). Apesar dos avanços obtidos nas últimas décadas no tratamento destes pacientes, a mortalidade ainda permanece alta (8). Em adição, a melhora no tratamento da hipertensão arterial sistêmica, das doenças valvares e da doença arterial coronariana tem prolongado a sobrevida dos pacientes, levando ao desenvolvimento tardio da IC (9).

Dados da incidência e da prevalência desta patologia já são conhecidos desde o estudo de Framingham, o qual mostrou uma incidência anual em homens de 2/1000 entre 35 e 64 anos com um aumento de 12/1000 entre 65 e 94 anos. Devido ao balanço entre o aumento do risco com a idade e a redução na expectativa de vida com o passar dos anos, o risco de desenvolver IC é de aproximadamente 20% em todas as idades acima dos 40 anos (7)(10). Dessa forma, a detecção precoce e o tratamento das condições

predisponentes são de fundamental importância nos indivíduos suscetíveis ao desenvolvimento desta patologia.

As recomendações para o início e manejo dos pacientes com IC variam conforme a sintomatologia e a disfunção do ventrículo esquerdo, demonstrando a importância da adequada classificação destes pacientes e da precocidade do tratamento(1)(6).

A classificação funcional da New York Heart Association (NYHA) fornece informações sobre a presença e a severidade da IC, focando na capacidade do paciente realizar exercícios físicos e na sintomatologia clínica da doença (11)(12). A classificação da NYHA foi originalmente descrita em 1928 e desde então vem sendo continuamente atualizada, com sua última revisão tendo ocorrido em 1994 (12). Ela tem sido um instrumento de classificação com validade amplamente estabelecida, sendo utilizada em diversos estudos de IC desde o momento de arrolamento de pacientes como um critério de inclusão, além de pautar condutas clínicas em inúmeras diretrizes nacionais e internacionais (13). Desta forma, a classificação da NYHA tem sido amplamente utilizada por várias gerações de médicos da comunidade, internistas e cardiologistas no mundo todo. A classificação da NYHA avalia o efeito sintomático da doença cardíaca, permitindo estratificar o grau de limitação imposto por ela para atividades cotidianas, calibrando assim a severidade dos sintomas nos pacientes com doença cardíaca estrutural (2) (12)(14).

Esta classificação tem sido categorizada com base na intensidade dos sintomas aferidos na história clínica e de acordo com a sintomatologia apresentada durante o esforço. Ela tem como sintomas principais a fadiga e dispneia, que ocasionam diminuição da capacidade funcional, dificultando a execução das atividades diárias e reduzindo a qualidade de vida(12)(15)

Segundo a NYHA, os indivíduos com IC são alocados em quatro categorias

(2)(11)(12):

Classificação da New York Heart Association

Classificação da New York Hear Association	
<b>Classe I</b>	ausência de sintomas durante atividades cotidianas, com limitação para esforços semelhante à esperada em indivíduos saudáveis
<b>Classe II</b>	sintomas desencadeados por atividades cotidianas
<b>Classe III</b>	sintomas desencadeados em atividades menos intensas que as cotidianas
<b>Classe IV</b>	sintomas em repouso

The Criteria Committee of the New York Heart Association. 9th ed. Boston: Little Brown, 1994

Além do valor prognóstico da definição da classe funcional, essa classificação é útil para avaliar qualidade de vida, resposta terapêutica e para determinar o melhor momento para iniciar diversas intervenções. Apesar do seu uso já bem estabelecido, um aspecto importante da determinação da classe funcional da NYHA é o seu caráter subjetivo e a possibilidade de estar sujeita ao viés de diferentes interpretações (1)(2).

A determinação da classe funcional de cada paciente depende da interpretação médica no momento da avaliação clínica. Esta subjetividade foi observada e demonstrada por Goldman et al em um estudo prospectivo que avaliou a reprodutibilidade e a validade da NYHA. Neste estudo os autores encontraram uma reprodutibilidade de apenas 56% na avaliação da NYHA realizada por dois médicos na avaliação clínica de um mesmo paciente (16).

Além de ser uma classificação claramente subjetiva, ela também pode ser modificada em curtos períodos de tempo. Embora a reprodutibilidade e a validade possam

ser problemáticas, a classificação funcional da NYHA é um preditor independente de morbi-mortalidade nos pacientes com IC (16)(17). De acordo com Yap et al, em uma revisão sistemática publicada em 2015, foi constatado que além de ser uma classificação amplamente utilizada na prática clínica e na pesquisa, a NYHA também é um importante determinante de elegibilidade de pacientes para diferentes tratamentos e para a avaliação da resposta terapêutica e da progressão da doença (13). Além das utilizações descritas acima, a NYHA também auxilia na determinação do momento mais adequado para iniciar novas intervenções. Por exemplo, o uso rotineiro e já bem estabelecido desta classificação é uma ferramenta utilizada pelas diretrizes internacionais para indicar o momento mais adequado para o uso de terapias adicionais em pacientes com IC, como a introdução de novos fármacos, o implante de desfibriladores e de ressincronizadores (18). Neste cenário, a adequada classificação e a diferenciação dos pacientes assintomáticos (classe I da NYHA) dos pacientes sintomáticos será fundamental nesta tomada de decisão.

Devido a importância de aprimorar a avaliação clínica do paciente foram desenvolvidos outros métodos para otimizar este julgamento. Segundo Flynn et al (19) poucos estudos na literatura avaliaram as relações entre a avaliação clínica realizada pelo médico e avaliação do paciente com IC. Neste estudo publicado em 2010, foram avaliadas as diferenças entre os desfechos descritos pelos pacientes (incluindo um questionário de qualidade de vida e uma escala visual de dispneia) e os desfechos clínicos (classe da NYHA, teste da caminhada dos 6 minutos e o consumo máximo de oxigênio [ $VO_{2máx}$ ]). Os desfechos reportados pelos pacientes mostraram uma correlação moderada entre eles. Enquanto o questionário de qualidade de vida demonstrou uma forte correlação com a capacidade física, nenhum dos desfechos avaliados pelo paciente mostrou uma forte correlação com o  $VO_{2máx}$  e o teste da caminhada dos 6 minutos. Com este intuito, diversos métodos tem sido utilizados para quantificar o status clínico dos pacientes com IC. Entre

eles podemos utilizar questionários de qualidade de vida, testes de caminhada, a classe funcional da NYHA e biomarcadores (20).

Um dos testes amplamente utilizados na prática médica é o teste da caminhada dos 6 minutos (TC6M). Este teste é de fácil aplicação e não necessita de treinamento técnico avançado para a sua obtenção. Ele mede a distância que o paciente consegue caminhar o mais rápido possível em uma superfície plana e dura em um período de 6 minutos. O TC6M propicia uma avaliação global de todos os sistemas do organismo envolvidos no exercício físico, incluindo o sistema pulmonar, cardiovascular, circulação sistêmica, circulação periférica e neuromuscular (21). Muitos pacientes não atingem a capacidade funcional máxima durante o teste, podendo optar pela intensidade da caminhada, inclusive com pausas de descanso durante o teste. Entretanto, como muitas atividades diárias são realizadas com níveis submáximos da capacidade funcional, este teste pode refletir com melhor exatidão o nível de cada paciente nas suas tarefas do cotidiano. Além da avaliação inicial no momento do diagnóstico da IC, este teste é de fundamental importância na mensuração da resposta às intervenções médicas realizadas. O TC6M também é utilizado como uma medida do status funcional do paciente, assim como um preditor de morbi-mortalidade (21)(22)(23). Dados da literatura mostram que a subjetividade das diversas classes funcionais da NYHA quando comparada a uma medida mais objetiva, como o TC6M, apresentam resultados divergentes, demonstrando uma significativa heterogeneidade entre os diferentes estudos. Apesar das diferenças encontradas na literatura, o decréscimo na classe funcional da NYHA parece ter uma melhor correlação com o TC6M entre as classes II e III e entre as classes III e IV (13). Yap et al (13) não encontraram diferenças entre as classes I e II da NYHA e o TC6M. A subjetividade da NYHA demonstra uma maior habilidade desta classificação em diferenciar os pacientes com sintomas leves e severos do que os pacientes com sintomas

leves a moderados. Este achado corrobora as limitações intrínsecas da classificação da NYHA e a necessidade da avaliação da com outros testes disponíveis, como o TC6M. (13)(22)(24). Em outro estudo, publicado em 2014, Lee Ingle et al demonstraram que o teste da caminhada dos 6 minutos é um preditor independente de mortalidade no acompanhamento de 5 anos de pacientes com IC. Este estudo demonstrou o poder similar ou até superior da utilização do TC6M neste grupo de pacientes em comparação com outras variáveis físicas e bioquímicas comumente utilizadas na prática médica (23). Outros dados da literatura demonstram a confiabilidade e a validade do TC6M nos pacientes com IC, como em estudo recentemente publicado que avaliou 337 pacientes com IC, com fração de ejeção média de 35%, no qual o TC6M foi conduzido em dois dias consecutivos. Os pacientes com os menores valores no TC6M apresentaram uma classe funcional da NYHA mais alta, portanto com doença mais severa. Neste cenário, o TC6M mostrou-se confiável e válido e com uma importante aplicação clínica nos pacientes com IC (22).

Outros marcadores utilizados na prática clínica dos pacientes com IC são relacionados com a dosagem dos peptídeos natriuréticos, em especial do *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) e sua porção amino-terminal (NT-proBNP). Em indivíduos saudáveis a produção de BNP é mínima, auxiliando assim no diagnóstico diferencial de pacientes com dispneia (18). A dosagem desses peptídeos natriuréticos pode ser útil em casos de dúvidas diagnósticas em pacientes com queixa de dispneia, podendo servir como exame de triagem na emergência ou no atendimento ambulatorial (25). Além do valor no diagnóstico da IC, os peptídeos natriuréticos apresentam importante valor prognóstico, agregando informação ao exame clínico e aos exames de rotina. Níveis de BNP e de NT-proBNP mostraram-se elevados na presença de disfunção ventricular e correlacionaram-se com a classe funcional da NYHA (5). Além da importância no diagnóstico da IC,



podemos utilizar estes marcadores durante o ajuste medicamentoso. Durante a otimização do ajuste dos medicamentos e da melhora clínica do paciente, espera-se uma redução dos valores dos peptídeos natriuréticos. A ausência desta redução ou o aumento dos valores indicam prognóstico reservado. Este monitoramento pode ser útil, quando há dúvidas na resposta ao tratamento baseada nos parâmetros clínicos(25)(26)(27). Dados da literatura demonstram uma relação direta entre a progressão da classe funcional da NYHA e os níveis de NT-proBNP.

*Table 2. – The association between NYHA class and NT-proBNP*

NYHA (func. capacity)	N	Mean ± SD	p
I	14	121.47 ± 39.40	
II	15	1000.45 ± 733.94	
III	19	2110.57 ± 1325.36	< 0.001
IV	16	6471.19 ± 3642.56	
Controls	36	82.90 ± 33.67	

Acta Cardiol 2005; 60(6):

631-638.

Este achado mostra a importância da correlação dos peptídeos natriuréticos com a classe da NYHA no diagnóstico desta patologia e na tomada das decisões terapêuticas (28).

Segundo Willians et al (29) a avaliação combinada dos níveis de BNP com a classe funcional da NYHA demonstrou com mais precisão a capacidade aeróbica do exercício e indiretamente a reserva funcional cardíaca. Neste estudo realizado em 2005, foi demonstrado o papel relevante destes marcadores no cenário atual da insuficiência cardíaca (29). Nos últimos anos, diversos estudos demonstraram o papel do BNP na

classificação da severidade da IC. Estudos prévios mostraram que os níveis de BNP aumentam com a idade, insuficiência renal, infarto agudo do miocárdio, doença pulmonar obstrutiva crônica, cirrose, hipertrofia de ventrículo esquerdo, fibrilação atrial, doença valvular cardíaca e doenças da tireóide. Em um estudo publicado em 2005 os pacientes com classe I da NYHA, nos quais o tratamento precoce mostra benefício e retarda a progressão da doença, os níveis de NT-proBNP foram significativamente maiores em comparação com o grupo controle, auxiliando no diagnóstico precoce desta patologia (28). Uma outra publicação que avaliou a correlação entre os níveis de BNP e o teste da caminhada dos 6 minutos mostrou que os níveis de BNP estão mais relacionados com a função cardíaca, enquanto o TC6M reflete a capacidade funcional e a qualidade de vida, portanto, refletem parâmetros diferentes da IC. Neste estudo não houve correlação entre os níveis de BNP e o TC6M no momento da alta hospitalar após internação por IC. A melhora no TC6M provavelmente necessita de mais tempo do que a normalização dos níveis de BNP, o que pode explicar esta dissociação entre os dois parâmetros (30). Em outro estudo prospectivo, uma coorte realizada com 476 pacientes com IC foram comparados 7 parâmetros, entre eles a classe funcional da NYHA, o questionário de Kansas, o TC6M e o BNP. Este estudo avaliou a habilidade da utilização de vários parâmetros em detectar modificações no status clínico dos pacientes com IC em um mesmo momento. Segundo Spertus et al, somente as mudanças encontradas no questionário de Kansas, no TC6M e na classificação da NYHA foram consistentes com a magnitude e com a direção da mudança clínica. Este estudo sugere que as mudanças clínicas nos pacientes com IC podem não ser detectadas por alguns parâmetros, durante o intervalo de 6 semanas. Enquanto mudanças significativas no status clínico foram detectadas pelo TC6M e pela NYHA, pequenas alterações clínicas não foram suficientes para gerar mudanças nestes parâmetros. Neste estudo a variação dos níveis de BNP não

se correlacionou com as mudanças na condição clínica dos pacientes no período analisado, achado que pode ser explicado pelo curto tempo do estudo (20).

Todas as medidas descritas até aqui para avaliação de pacientes com IC (classe da NYHA, TC6M e peptídeos natriuréticos) desconsideram as percepções subjetivas dos próprios pacientes sobre o impacto da doença sobre a sua funcionalidade, uma vez que derivam de observações diretas do profissional da saúde ou de exames laboratoriais. Escalas análogas visuais são instrumentos amplamente utilizados por pesquisadores para suplantar esta importante limitação. Este tipo escala é uma medida de avaliação descrita pelo paciente que pode ser utilizada em diversas patologias (30)(31) incluindo a IC (19) possibilitando uma descrição genérica de sua condição clínica. Pode ser descrita como um “termômetro” no qual os pacientes respondem qual o seu status clínico em um determinado momento, com respostas de 0 (pior/melhor status clínico) até 100 (pior/melhor status clínico). Segundo Flynn et al (19), as medidas clínicas descritas pelos pacientes são cada vez mais utilizadas para avaliar a eficácia dos novos tratamentos, em consonância com o conceito moderno de cuidado centrado no paciente (*patient-centered care*). Dessa forma, se torna fundamental avaliarmos as relações e correlações entre as medidas clínicas tradicionalmente existentes e as percepções do próprio paciente em relação a sua saúde e bem-estar. Neste estudo, foram utilizados dados coletados a partir do ensaio clínico HF-ACTION (32), um protocolo multicêntrico, randomizado, controlado em 2331 pacientes com IC classe II-IV com disfunção de ventrículo esquerdo (FE menor ou igual 35%), desenhado para avaliar a segurança e a eficácia do exercício aeróbico versus tratamento padrão. Os dados basais deste estudo incluíram medidas de qualidade de vida e status clínico que foram posteriormente descritas e publicadas em 2010. Nesta sub-análise, foram analisados a relação entre as medidas reportadas pelo paciente (escala visual analógica e questionário de Kansas) e as medidas clínicas (TC6M

e NYHA). As diferenças encontradas entre as medidas descritas pelo paciente foram associadas com diferenças nas medidas de desfecho clínico. A escala visual analógica mostrou uma menor correlação com a capacidade de exercício em comparação com o questionário de Kansas. Estas correlações foram consistentes com os diferentes grupos de pacientes com IC. Enquanto o pequeno tamanho das correlações se traduz em uma maior incerteza destes achados, podemos utilizar estes dados considerando uma diferença de 5 pontos no questionário de Kansas e uma diferença de 3 pontos na EVA para que sejam clinicamente significativos (19). Em outro estudo que avaliou a correlação da melhora clínica da dispneia através da EVA, mostrou uma pequena correlação desta avaliação com a perda de peso e os níveis de NT-proBNP em 72 horas. Os investigadores concluíram que os instrumentos disponíveis para mensurar o nível de dispneia ainda apresentam uma baixa sensibilidade e pouca validade, demonstrando a lacuna existente na avaliação clínica da dispneia e dos níveis de congestão. O entendimento da fisiopatologia da dispneia é fundamental na classificação dos pacientes com IC e no manejo terapêutico, auxiliando no desenvolvimento de novos medicamentos neste cenário (33).

Com o intuito de determinar os melhores preditores de dispneia, Pang et al avaliaram a utilização de 3 escalas de dispneia comumente utilizadas na prática clínica: a escala de Likert de 5 pontos absolutos, a escala visual analógica e a escala de Likert com 7 pontos absolutos. Nesta coorte realizada com 776 pacientes arrolados em 17 países foram aplicadas 3 escalas distintas de dispneia e posteriormente analisadas. Para cada escala foram demonstrados diferentes fatores associados com a dispneia, sugerindo que cada escala pode capturar diferentes aspectos dos sintomas relatados pelos pacientes e que o uso combinado de diferentes escalas simultâneas pode contribuir para uma melhor avaliação clínica. Outro aspecto relevante é o momento da avaliação da dispneia. Estudos

publicados mostram que os pacientes que não apresentam uma melhora nas escalas de dispneia no início do tratamento tendem apresentar piores desfechos clínicos em 30 dias (31)(34).

## JUSTIFICATIVA DE PESQUISA

Estas diferenças encontradas nas correlações entre as medidas clínicas, laboratoriais, medidas reportadas pelos pacientes e pelos médicos são de fundamental importância no contexto da IC. Existem poucos estudos na literatura que avaliaram todas estas medidas em um mesmo momento. Apesar do uso frequente da NYHA como critério de inclusão em um grande número de artigos, conforme descrito por Raphael, Briscoe, Davies, et al podemos constatar uma grande variabilidade na aplicação da NYHA na prática clínica. Neste estudo que avaliou as respostas de 30 cardiologistas de como avaliam os seus pacientes com IC, foram constatados que apesar do uso frequente da NYHA, este método não descreveu um critério consistente. Dados da literatura mostram que 99% dos estudos que utilizaram a NYHA não demonstraram os métodos de atribuição da classe funcional de cada paciente. Neste estudo foi demonstrada uma variabilidade de 54% entre dois cardiologistas que avaliaram esta série de pacientes. Na atribuição da classe funcional da NYHA 70% dos cardiologistas demonstraram que questionam rotineiramente os pacientes sobre a distância de caminhada (35). Portanto, devido a subjetividade de aplicação da NYHA e aos poucos estudos na literatura que tenham avaliado simultaneamente as medidas clínicas, laboratoriais e as medidas relatadas pelo paciente torna-se necessário uma melhor avaliação destes critérios. Com o intuito de responder a estes questionamentos foram utilizados dados do estudo REBIC-1 (36)(37), um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego que avaliou a segurança e a tolerabilidade da retirada do diurético em pacientes estáveis com IC crônica. Utilizando o banco de dados do REBIC-1 foram avaliadas e descritas as correlações entre a classe funcional da NYHA e os seguintes parâmetros: o teste da caminhada dos 6 minutos, a escala visual analógica de dispneia e a dosagem do NT-proBNP. Baseado na utilização já bem estabelecida da NYHA e no uso frequente desta classe funcional na prática médica

diária, este estudo realizado na população brasileira, avaliou a utilização de parâmetros determinantes no diagnóstico e no tratamento da IC.

### **OBJETIVO GERAL**

Comparar medidas objetivas de avaliação funcional na IC entre os pacientes classificados como NYHA I e II.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Avaliar a correlação entre a classe funcional da NYHA e três medidas objetivas, o teste do NT proBNP, a escala visual analógica de dispneia e o teste da caminhada dos 6 minutos em pacientes com IC classes I e II.

## REFERÊNCIAS

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. AHA Statistical Update Heart Disease and Stroke Statistics — 2013 Update A Report From the American Heart Association. *Circ AHA*. 2013;123;127(1):6-245.
2. EA B, FG M-B, SM A-F, LE R, WA O, DR A. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(1):1-71.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Associations (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016. Jul 14;37(27):2129-200.
4. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019; Mar 5;139(10):e56-e52.
5. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M. Admission B-Type Natriuretic Peptide Levels and In-Hospital Mortality in Acute Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007; May 15;49(19):1943-50.
6. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128:240-327.
7. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: The Framingham Heart



- Study. *Circulation*. 2002;106(24):3068-72.
8. Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 1993; Oct;22(4 Suppl A):6A-13A.
  9. McCullough PA, Philbin EF, Spertus JA, Kaatz S, Sandberg KR, Weaver WD, et al. Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) study. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jan 2;39(1):60-9.
  10. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: Prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure - The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2004 Sep;25(18):1614-9.
  11. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCf/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137-61.
  12. The Criteria Committee of the New York Heart Association. 9th ed. Boston: Little Brown, 1994.
  13. Yap J, Lim FY, Gao F, Teo LL, Lam CSP, Yeo KK. Correlation of the New York Heart Association Classification and the 6-Minute Walk Distance: A Systematic Review. *Clinical Cardiology*. 2015. 38(10):621-8.
  14. Bennett JA, Riegel B, Bittner V, Nichols J. Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease. *Hear Lung J Acute Crit Care*. 2002; 31(4):262-70.

15. Forgiarini Jr. LA, Rubleski A, Garcia D, Tieppo J, Vercelino R, Dal Bosco A, et al. Evaluation of respiratory muscle strength and pulmonary function in heart failure patients. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 89(1):36-41.
16. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: Advantages of a new specific activity scale. *Circulation.* 1981; 64(6): 1227-34.
17. Madsen BK, Hansen JF, Stokholm KH, Brøns J, Husum D, Mortensen LS. Chronic congestive heart failure: Description and survival of 190 consecutive patients with a diagnosis of chronic congestive heart failure based on clinical signs and symptoms. *Eur Heart J.* 1994; 15(3): 303-10.
18. Antman EM, Bax J, Chazal RA, Creager MA, Filippatos G, Halperin JL, et al. Updated Clinical Practice Guidelines on Heart Failure: An International Alignment. *Eur Heart J.* 2016; 18(8):976.
19. Kathryn E. Flynn, PhD<sup>a, c</sup>, Li Lin, MS<sup>a</sup>, Stephen J. Ellis, PhD<sup>b</sup>, Stuart D. Russell, MD<sup>e</sup>, John A. Spertus, MD, MPH<sup>f</sup>, David J. Whellan, MD, MHS<sup>b, g</sup>, Ileana L. Piña, MD<sup>h</sup>, Lawrence J. Fine, MD, DrPH<sup>i</sup>, Kevin A. Schulman, MD<sup>a, d</sup>, and Kevin P. Weinfurt, PhD<sup>a, c</sup> for the H-AI, Flynn KE, Lin L, Ellis SJ, Russell SD, Spertus JA, et al. Relationships Between Patient-Reported Outcome Measures and Clinical Measures in Outpatients With Heart Failure. *October.* 2010;158:1–16.
20. Spertus J, Peterson E, Conard MW, Heidenreich PA, Krumholz HM, Jones P, et al. Monitoring clinical changes in patients with heart failure: A comparison of methods. *Am Heart J.* 2005; Oct;150(4):707-15.
21. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, MacIntyre NR, McKay RT, et al. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jul 1;166(1):111-7

22. Uszko-Lencer NHMK, Mesquita R, Janssen E, Werter C, Brunner-La Rocca HP, Pitta F, et al. Reliability, construct validity and determinants of 6-minute walk test performance in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2017; 240:285-290.
23. Ingle L, Cleland JG, Clark AL. The long-term prognostic significance of 6-minute walk test distance in patients with chronic heart failure. *Biomed Res Int.* 2014; 2014:505969.
24. Rostagno C, Olivo G, Comeglio M, Boddi V, Banchelli M, Galanti G, et al. Prognostic value of 6-minute walk corridor test in patients with mild to moderate heart failure: comparison with other methods of functional evaluation. *Eur J Heart Fail.* 2003; 5(3):247-52.
25. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC de, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(3):436-539.
26. Van Veldhuisen DJ, Linssen GCM, Jaarsma T, Van Gilst WH, Hoes AW, Tijssen JGP, et al. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Apr 9;61(14):1498-506
27. M.R. Z, B.L. C, M.F. P, J.J.V. M, M. P, J.L. R, et al. Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Dec 6;68(22):2425-2436
28. Karabulut A, Kaplan A, Aslan C, Iltumur K, Toprak G, Toprak N. The association between NT-proBNP levels, functional capacity and stage in patients with heart failure. *Acta Cardiol.* 2005; 60(6):631-8.
29. Williams SG, Ng LL, O'Brien RJ, Taylor S, Wright DJ, Li YF, et al.

- Complementary roles of simple variables, NYHA and N-BNP, in indicating aerobic capacity and severity of heart failure. *Int J Cardiol.* 2005; 102(2):279-86.
30. Eurich DT, Johnson JA, Reid KJ, Spertus JA. Assessing responsiveness of generic and specific health related quality of life measures in heart failure. *Health Qual Life Outcomes.* 2006; 4:89.
  31. Pang PS, Collins SP, Sauser K, Andrei AC, Storrow AB, Hollander JE, et al. Assessment of dyspnea early in acute heart failure: Patient characteristics and response differences between likert and visual analog scales. [Acad Emerg Med.](#) 2014 Jun;21(6):659-66
  32. Whellan DJ, O'Connor CM, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise TrainiNg (HF-ACTION): Design and rationale. *Am Heart J.* 2007 Feb;153(2):201-11
  33. Kociol RD, McNulty SE, Hernandez AF, Lee KL, Redfield MM, Tracy RP, et al. Markers of decongestion, dyspnea relief, and clinical outcomes among patients hospitalized with acute heart failure. *Circ Hear Fail.* 2013; 6(2):240-5.
  34. Mentz RJ, Hernandez AF, Stebbins A, Ezekowitz JA, Felker GM, Heizer GM, et al. Predictors of early dyspnoea relief in acute heart failure and the association with 30-day outcomes: findings from ASCEND-HF. *Eur J Heart Fail.* 2013 Apr;15(4):456-64
  35. Raphael C, Briscoe C, Davies J, Whinnett ZI, Manisty C, Sutton R, et al. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart.* 2007 Apr 93(4):476–82.
  36. da Rosa PR, Rohde LE, Doebber M, Ribeiro ALP, Prado DP, Bertoldi EG, et al. Rational and design of a randomized, double-blind, multicenter trial to evaluate

- the safety and tolerability of furosemide withdrawal in stable chronic outpatients with heart failure: The ReBIC-1 trial. *Am Heart J.* 2017; 194:125-131.
37. Rohde LE, Rover M, Figueiredo Neto JÁ, Danzmann LC, Bertoldi EG, Simões MV, Silvestre O, Ribeiro ALP, Moura LZ, Beck-da-Silva, Prado DP, Bridi LH, Sant'Anna RT, Zimmerman A, da Rosa PR, Biolo A. Short-Term Diuretic Withdrawal in Stable Outpatients with Mild Heart Failure and No Fluid Retention Receiving Optimal Therapy: a Double-blind, Multicentre, Randomized Trial. *Eur Heart Journal* 2019; in press.

## **Heart Failure Assessment Revisited: An Objective Comparison between New York**

### **Heart Association Functional Classes I and II**

Mariana Blacher, MD<sup>1,2\*</sup>; André Zimmerman, MD<sup>1\*</sup>; Eduardo Grespan, MS-III<sup>3</sup>; Pedro Engster, MS-IV<sup>3</sup>; Carisi A. Polanczyk, MD, ScD<sup>1,2,3</sup>; Marciane M. Rover, MD MSc<sup>4</sup>; Jose A. Figueiredo Neto, MD ScD<sup>5</sup>; Luiz C. Danzmann, MD ScD<sup>6</sup>; Eduardo G. Bertoldi, MD ScD<sup>7</sup>; Marcus V. Simões, MD, ScD<sup>8</sup>; Luis Beck da Silva<sup>1,2,3</sup>, MD, ScD; Andréia Biolo, MD, ScD<sup>1,2,3</sup>; and Luis E. Rohde MD, ScD<sup>1,2,3</sup>

From the <sup>1</sup>Post-Graduate Program in Cardiology and Cardiovascular Science at Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS), Brazil; <sup>2</sup>Cardiovascular Division at Hospital Moinhos de Vento; <sup>3</sup>Cardiovascular Division at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (RS), Brazil; <sup>4</sup>Instituto de Cardiologia, Fundação Universitária de Cardiologia, Porto Alegre (RS), Brazil; <sup>5</sup>Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, São Luis (MA), Brazil; <sup>6</sup>Hospital Universitário da Universidade Luterana do Brasil, Canoas (RS), Brazil; <sup>7</sup>Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas, Pelotas (RS), Brazil; <sup>8</sup>Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP), Brazil

\* MB and AZ contributed equally to the manuscript.

#### **Address for Correspondence:**

Luis E. Rohde  
Cardiovascular Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Internal Medicine Department, Medical School, UFRGS  
+ 55 51 33598342  
rohde.le@gmail.com

## ABSTRACT

**Importance:** New York Heart Association (NYHA) functional class plays a central role in heart failure (HF) assessment but might have limited reliability in the evaluation of mild presentations of the syndrome.

**Objective:** To compare objective measures of HF functional assessment between patients classified as NYHA I and II.

**Design:** Observational cross sectional and longitudinal study, nested in a randomized clinical trial.

**Setting:** 11 HF clinics in Brazil.

**Participants:** Stable HF outpatients with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF<45%) and minimal clinical congestion, enrolled in the ReBIC-1 trial.

**Exposure(s):** NYHA functional class.

**Main Outcome(s) and Measure(s):** NYHA class, 6-minute walk test (6MWT), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-ProBNP) levels, patient's self-perception of dyspnea using a visual analogue score (VAS), and temporal changes in dyspnea VAS overtime.

**Results:** We analyzed 188 HF outpatients (mean age of 59[±13] years and LVEF of 32[±8%], on NYHA class I (65%) and II (35%) at baseline. Patients classified in NYHA class I had an absolute 10 points difference in the self-assessed dyspnea VAS scores compared with NYHA class II patients (16 [4.3-30] versus 26 [11-49]; p value = 0.0015, Wilcoxon rank sum test), although overlap between individual patients was substantial (density overlap = 64%). Log NT-proBNP levels were 6.38±1.26 pg/mL and 6.76±1.07 pg/mL in NYHA class I and II patients, respectively (p value = 0.038; density overlap = 86%). Mean distance in the 6MWT was 390±112 meters and 354±105 meters in NYHA class I and II patients, respectively (p value = 0.038, density overlap of 76%). In longitudinal analysis, HF patients with improvement, stability or worsening of functional class had no significant variation on self-assessed dyspnea VAS (median change in VAS = 0 for the 3 groups, p value = 0.21).

**Conclusions and Relevance:** There were significant differences of small magnitude among several markers of functional capacity according to NYHA class, but the majority of patients considered as NYHA class I and II had similar self-perception of their limitation, objective physical capabilities and levels of natriuretic peptides. Clinical decisions based solely on NYHA classification, as suggested by clinical trials and guidelines, should be viewed with caution.

**ClinicalTrials.gov Identifier:** NCT02689180

**Keywords:** heart failure, dyspnea, functional class



## INTRODUCTION

Heart failure (HF) is a prevalent and morbid syndrome with a heterogeneous clinical presentation (1). The comprehensive evaluation of HF patients may be a challenging task that involves assessing both heart structure and functional status (2)(3)(4). Traditionally, the initial assessment of physical capacity is accomplished using the time-honored New York Heart Association (NYHA) classification (2)(3)(4), that describes the severity of HF, focusing on the patients' aptitude to perform physical activities (5)(6). This classification, originally described in 1928, has been revised and updated several times (7), and gained worldwide recognition with the general acceptance that it retains an adequate internal validity and reliability. Nowadays, NYHA functional class is a key inclusion criterion in HF trials (8)(9)(10) and a central feature of international clinical guidelines, helping to define HF prognosis and timing for implementing therapeutic interventions (2)(3)(4). In particular, defining a HF patient as asymptomatic (or in NYHA class I) might considerably modify treatment options.

An important but rather neglected aspect of NYHA functional class assessment is its subjectivity, which may lead to substantial bias/error of interpretation (11)(12). Functional evaluation is performed by a health care professional at a specific time point, can be modified in relatively short intervals, depends on how the patient perceives his symptoms and how much is he/she willing to tell his/her physician, and, ultimately, also depends on the physicians' perception of the patients' limitations. As such, it is not surprising that some studies report unsatisfactory inter- and intra-observer reproducibility in NYHA evaluation (13)(14). Other investigators have determined the correlation between NYHA class and clinical parameters that might be related to functional status, such as objectives measures of physical performance or biomarkers of body congestion.

Interestingly, neither markers could consistently predict NYHA functional class (15)(16)(17).

Despite being a cornerstone for HF assessment, there is scarce contemporary data evaluating the complex interplay between NYHA class and objective and subjective aspects of physical functionality. In particular, few reports have considered the patients' own perception of his/her physical limitations. Visual analogue scales (VAS) are simple but reliable tools to address this important aspect of functional status (18). In the present report, we analyzed data from the ReBIC-1 trial (19), to characterize differences and associations between NYHA class, the 6-minute walk test (6MWT), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-ProBNP) levels and, importantly, the patient's perception of dyspnea using a self-assessed dyspnea VAS.

## METHODS

**Patient Population.** We analyzed HF patients enrolled in the ReBIC-1 trial ("*Rede Brasileira de Estudos em Insuficiência Cardíaca*"), a randomized, double blind, placebo-controlled trial that evaluated the safety and tolerability of discontinuation of furosemide in apparently euvolemic (without evidence of clinical congestion) outpatients with chronic stable HF. The detailed protocol and final results have been previously published (19)(20). In brief, 188 HF outpatients were enrolled between November 2013 and September 2018 at 11 Brazilian clinical sites and randomized to furosemide withdrawal (n=95) or maintenance (n=93). Adult HF patients were enrolled in the original study if they fulfilled the following criteria: NYHA functional class I or II; left ventricular ejection fraction (LVEF)  $\leq$  45% assessed by transthoracic two-dimensional echocardiography performed within 12 months before the screening visit; no HF related hospitalizations or

visits to the emergency room within 6 months before the screening visit; treatment with a stable dose of furosemide (40 or 80 mg per day) for at least 6 months before the screening visit; serum potassium <5 mmol/L; optimal HF treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi) or angiotensin receptor blockers (ARB) and  $\beta$ -blockers, unless contraindicated or not tolerated. Main finding from the ReBIC-1 trial demonstrated that withdrawing furosemide did not lead to either increased self-perception of dyspnea or increased need of furosemide reuse. Further characterization of the patient population enrolled have been previously described (19).

**Study Logistics.** During the trial, patients were evaluated by research personnel at baseline (V1) and during follow-up visits at 15 (V2), 45 (V3) and 90 (V4) days after the randomization. At baseline and at the final visit all patients underwent assessment of (a) NYHA functional class, (b) a clinical congestion score (CCS) (21)(22), (c) dyspnea perception, (d) a standard 6MWT; and (e) NT-proBNP levels using total heparinized venous blood and a point-of-care equipment (*COBAS h 232*, measuring range 60-9000 pg/mL; F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Swiss). Dyspnea was self-assessed by patients using a VAS. Patients were asked to mark their level of dyspnea on a horizontal line based on their sensation of shortness of breath during the last week. The VAS was scored from 0 to 100, and independently and blindly re-assessed by the coordination center for all enrolled patients at all time points.

**Statistical Analysis.** Data are expressed as mean ( $\pm$  standard deviation), median (25<sup>th</sup> – 75<sup>th</sup> percentiles) or absolute number (percentage). As one of the main inclusion criteria for the ReBIC-1 trial was clinical stability, baseline data are limited to NYHA functional class I and II. All HF patients that were labeled as NYHA class III during the trial follow-up were analyzed separately and compared to baseline data, using the Kruskal Wallis test.

NT-proBNP levels were normalized with logarithmic transformation. Dyspnea VAS did not depict a normal distribution after logarithmic transformation and was analyzed using non-parametric statistical tests. For comparisons of NYHA functional classes with other measures, the unpaired t-test was used for normally distributed variables (6MWT and a logarithmic NT-proBNP) and Wilcoxon rank-sum test for non-normally distributed variables (VAS). For temporal variations in NYHA class and dyspnea VAS, we analyzed comparisons between different visits during the trial (V1 versus V2, V2 versus V3, and V3 versus V4) for all patients. Variation of dyspnea VAS had a normal distribution and was analyzed using analysis of variance. P values < 0.05 were considered statistically significant. All analyses were performed using R and STATA software (version 16, StataCorp, College Station, Texas, USA).

## RESULTS

**Patient Characteristics.** Detailed clinical characteristics of the patient population of the ReBIC-1 trial have been previously published (20). Table 1 describes main clinical characteristics of the 188 HF patients that were enrolled, stratified according to NYHA class at baseline. In brief, mean age was 59( $\pm$ 13) years, most patients were men, and functional class distribution at baseline was 65% and 35% for NYHA class I and II, respectively (Table 1). Mean LVEF was 32( $\pm$ 8%), ranging from 18 to 45%. Baseline drug therapy was stable and optimized for most patients. Mean and median baseline self-assessed dyspnea VAS were 22.8 ( $\pm$ 19) and 20 (14-40), respectively, ranging from 0 to 73. Mean and median baseline NT-proBNP levels were 1299 ( $\pm$ 1663) pg/mL and 646 (181-911) pg/mL, respectively, ranging from 25 to 9000 pg/mL. Mean and median

baseline 6MWT distance were 377 ( $\pm 110$ ) pg/mL and 380 (316-452) pg/mL, respectively, ranging from 48 to 710 pg/mL.

**NYHA class vs. self-assessed dyspnea VAS.** Figure 1A and 1B show the relationship between self-assessed dyspnea VAS scores versus baseline NYHA functional class. We observed an absolute 10 points difference between NYHA class I and class II patients (16 [4.3-30] versus 26 [11-49];  $p$  value = 0.0015, Wilcoxon rank sum test). Overlap between individual patients was substantial (64%), as depicted in the density analysis stratified by NYHA functional class (Figure 1B).

**NYHA class vs. NT-proBNP levels and 6MWT.** Figure 2 and Figure 3 illustrate the relationship between levels of NT-proBNP and distance in the 6MWT, respectively, versus baseline NYHA functional class. Log NT-proBNP levels were  $6.38 \pm 1.26$  pg/mL in NYHA class I patients and  $6.76 \pm 1.07$  pg/mL in NYHA class II patients ( $p$  value = 0.038). Figure 2A illustrates NT-proBNP levels in a logarithmic scale in both groups, while panel B demonstrates a remarkable 86% probability of overlap between patients. Mean distance walked in the 6MWT was  $390 \pm 112$  meters in NYHA class I patients and  $354 \pm 105$  meters in NYHA class II patients ( $p$  value = 0.038, Figure 3A) and probability of overlap was 76% between patients.

**NYHA class and specific cut-offs.** Table 2 describes NYHA functional class according to specific cut-offs (median values) of dyspnea self-assessment (VAS score  $< 20$  points), NT-proBNP levels ( $< 650$  pg/mL) and exercise capacity assessed by the 6MWT (distance  $> 380$  meters). Approximately 50% of patients classified as NYHA class I had dyspnea VAS scores above 20 points or 6MWT distance of less than 380 meters. In addition, only approximately 30% of the NYHA class I patients had 2 of the 3 markers (low NT-proBNP, low VAS score and “normal” 6MWT) and only 15% had all 3 simultaneously.

Overall matrix of correlation of dyspnea VAS scores, 6MWT distance and NTPpro-BNP is illustrated in Supplementary Figure 1.

**Variation of NYHA Class.** To better address the reliability of NYHA class assessment, we analyzed whether temporal improvement, stability or worsening of functional class would translate in respective changes in self-assessment of dyspnea VAS (Figure 4A). We did not observe such relationship, as median delta dyspnea VAS was close to zero for all categories of temporal variation in NYHA class (p value from ANOVA = 0.21). Figure 4B displays regression lines correlation of the first and second dyspnea VAS according to improvement, stability and worsening in functional class. In the central panel we can observe that whenever the first self-assessment of dyspnea was greater than 40 points in the VAS, there was a tendency towards improvement in dyspnea VAS in the second evaluation, despite the fact that the NYHA functional class was unchanged. In addition, neither improvement (left panel) nor worsening (right panel) of NYHA classes translated in the expected changes in dyspnea VAS. Supplementary Figure 2 and 3 illustrate temporal variation of functional class related to 6MWT and NT-proBNP levels.

**Variation on Dyspnea VAS.** In analysis stratified for the temporal variation of dyspnea VAS (< -10 points, between -9 and 9, and > 10 points; Figure 5), we also did not observe major reciprocal changes in NYHA functional class. There was a statistically significant (P<0.01) minor increase in percentage of patients that improved NYHA functional class in those that perceived less dyspnea (green bar in left panel, Figure 5) and a minor increase in the percentage of patients that worsened NYHA functional class in those that perceived more dyspnea overtime (red bar in right panel, Figure 5).

**Dyspnea VAS in NYHA Class III.** During the trial, patients were labeled as NYHA class III only 8 times. Mean dyspnea VAS score in these patients was  $46.6 \pm 21$  (Kruskal Wallis  $p$  value  $< 0.001$  versus other NYHA classes).

**NYHA class and reuse of diuretics.** After allocation to maintain or withdraw chronic furosemide administration, reuse of furosemide was a primary outcome of the ReBIC-1 trial. Baseline NYHA was not a significant predictor of reuse of furosemide during follow-up (risk ratio 1.52, 95% confidence interval 0.86 to 2.66;  $p$  value = 0.14).

## DISCUSSION

NYHA functional class plays a central role in the clinical and prognostic assessment of HF in modern practice (8) (9) (10). In the present analysis, we evaluated data from a contemporary clinical trial (19) (20) to characterize cross-sectional and longitudinal differences among clinical measures that are related to functional status in HF, focusing in how patients perceive their physical limitations and symptoms in mild forms of HF. Although we observed significant differences among several markers of physical capacity according to NYHA class, the overall overlap of data was substantial. We also did not observe reciprocal changes in the perception of dyspnea whenever changes in NYHA functional class occurred overtime. Observations from the current analysis might help to clarify our understanding on the actual clinical reliability of the NYHA classification, as most patients classified by their physicians in classes I and II might indeed have similar perceptions of their own limitation, objective physical capabilities and levels of natriuretic peptides.

Previous studies addressed in part the reliability of NYHA classification with inconsistent results. In 1981, Goldman et al found a reproducibility of 56% in NYHA functional assessment comparing the evaluation from 2 consecutive physicians. The internal validity was only 51% based on the relationship between clinical functional class and exercise test parameters, demonstrating the subjective nature of NYHA classification and the need for other tools to adequately assess HF functional status (15). In another study involving 190 HF patients, NYHA functional classification was an independent predictor of overall mortality, although its prognostic role was considerably attenuated when exercise test variables were included in the modeling. In addition, a more detailed grading of NYHA class was provided by subdividing NYHA class II into mild and moderate limitation of physical activity (16). Notably, some reports also suggest that there is not a linear behavior among different strata of NYHA classes. For instance, Yap et al found that the distance in the 6MWT discriminated changes in NYHA functional class in patients with moderate to severe HF (between classes II to IV), but not in mild forms of the syndrome (between classes I and II) (23). In this scenario, the 6MWT provides objective, reliable and valid data with clinically useful application in HF (24). Several reports have demonstrated that the 6MWT is a strong and independent predictor of long-term mortality in HF patients (25, 26). Taken together, these findings corroborate the intrinsic limitations of NYHA classification and the need for additional clinical parameters to adequately evaluate HF patients.

The relationship between functional class and natriuretic peptides levels have also been addressed previously (27). The combined assessment of NT-proBNP levels with NYHA functional class showed an excellent ability to predict peak oxygen consumption (area under receiver-operating-characteristic curve = 0.91), demonstrating more accurately the aerobic exercise capacity and indirectly the cardiac functional reserve (28).



A retrospective analysis of the “ Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Heart Failure (DOSE-AHF)” trial assessed the relationship among markers of decongestion (weight loss, net fluid loss, and percent reduction in serum NT-proBNP level) and relief of symptoms as defined by the dyspnea VAS, 72 hours after randomization to different furosemide strategies. Interestingly, all markers were poorly correlated with dyspnea relief, although they were associated with improved clinical outcomes at 60 days. The DOSE-AHF investigators concluded that the instruments available to measure dyspnea level still have low sensitivity and poor validity, demonstrating the gap in the clinical assessment of dyspnea and congestion (30).

It is unquestionable that NYHA classification is a powerful prognostic predictor in HF, easily obtained from clinical history, capable of differentiating extremes of functional capacity (13)(31). Our results, however, reinforce the concept that it might be limited to discriminate more subtle changes or variations in functional status. We have demonstrated statistically significant differences of small magnitude in the self-assessed dyspnea VAS, 6MWT distance and levels of NT-proBNP between NYHA class I and class II. Interpretation of these results deserve careful consideration, as the majority of HF patients had substantial overlap in essential features related to their overall clinical status. In addition, improvement or deterioration in NYHA functional class did not capture reliable reciprocal changes in the perception of dyspnea. Potential explanations for these findings deserve further investigation but might be intrinsically related to both patients’ and physicians’ own perceptions of HF symptoms, and their willingness to inform and understand. All these facets might also be considerably influenced by cognitive, social, cultural, emotional and environmental aspects of the patient-physician relationship (13)(15). Conceptually, NYHA class I patients are those considered with total absence of symptoms during daily activities, with similar physical limitation as

expected in healthy individuals. As such, it would not be expected for them to perceive substantial dyspnea in a VAS, although we have demonstrated that close to 50% of NYHA class I patients scored over 20 points. In addition, only 15% of them had at the same time low dyspnea VAS scores, low natriuretic peptide levels and an adequate functional capacity assessed in the 6MWT. In daily practice, we have to face the clinical dilemma whether a particular patient is really in NYHA functional class I or is he/she avoiding telling his physician about worsening of symptoms because of fear from the therapeutic and prognostic implications of such deterioration? On the other hand, is a particular patient really in NYHA functional class I or is his doctor unconsciously wishing for a better evolution? The clinical implications of such definitions should not be minimized. HF patients in NYHA functional class I might not be eligible for several drug and device therapies based on current recommendations from most international HF guidelines (2-4). Specifically, they would not be considered for several disease-modifying therapies such as aldosterone antagonism, angiotensin receptor neprilysin inhibition, implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization therapy. As such, it is conceivable that a substantial sub-group of patients labeled as asymptomatic by current practice might truly have a different prognostic behavior and be denied of important therapeutic options.

Some aspects of our study design deserve consideration. Although the clinical definition of NYHA functional class uses somewhat simple and standardized criteria, it has never been formally and adequately validated in different languages and cultures. Our findings are compatible with previous studies that demonstrated the inconsistency of this classification (11) (12). Another potential concern is the small sample size of HF patients that were evaluated and the relatively short-term follow-up (90 days). Accordingly, larger studies with longer follow-up are needed to corroborate the present results. Third, the

study population enrolled in the ReBIC-1 trial involved stable outpatients with mild forms of HF (only patients with NYHA class I and II). Therefore, findings from the current analysis should not be extrapolated to other populations with more severe HF symptoms.

Our study compared the ability of various clinical measures in differentiating NYHA class I and II HF patients. Our results suggest that the instruments available to address functionality have limited internal validity, demonstrating an important gap in the clinical assessment of functional status, dyspnea and congestion levels. Self-assessment of dyspnea might be a valuable tool to address the patients' own perceptions on how HF is affecting their health-related quality of life and well-being, and many times will not correspond to the expected findings based on NYHA classification. One should be cautious when facing HF patients labeled as NYHA class I and II, and establishing clinical decisions solely based on this simple but limited assessment, as it might have different meanings and implications.

## **ACKNOWLEDGMENTS AND FUNDING**

This study was supported in part by the "*Instituto de Avaliação em Tecnologia em Saúde (IATS)*" and funded by the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq, Brazil) with grants for the establishment of the Brazilian Research Network in Heart Failure (# 467110/2014-0). LER received a research fellowship from CNPq (# 30833/2017-1).

## **REFERENCES**

1. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Failure*. 2014 Sep;1(1): 4-25.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128:240-327.
3. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC de, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(3):436-539.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Associations (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016. Jul 14;37(27):2129-200.
5. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017; 136(6):e137-61.
6. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, et

- al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002;106(24):3068-72.
7. The Criteria Committee of the New York Heart Association. 9th ed. Boston: Little Brown, 1994.
  8. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. PARADIGM-HF Trial. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11, 371(11):993-1004.
  9. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2307-2318.
  10. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, et al; Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. CASTLE-AF Investigators. *N Engl J Med*. 2018 Feb 1;378(5):417-427.
  11. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. AHA Statistical Update Heart Disease and Stroke Statistics — 2013 Update A Report From the American Heart Association. *Circ AHA*. 2013; 127(1):6-245.
  12. EA B, FG M-B, SM A-F, LE R, WA O, DR A. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 93(1):1-71.
  13. Bennett JA, Riegel B, Bittner V, Nichols J. Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease. *Hear Lung J Acute Crit Care*. 2002; 31(4):262-70.

14. Forgiarini Jr. LA, Rubleski A, Garcia D, Tieppo J, Vercelino R, Dal Bosco A, et al. Evaluation of respiratory muscle strength and pulmonary function in heart failure patients. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 89(1):36-41.
15. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: Advantages of a new specific activity scale. *Circulation.* 1981; 64(6):1227-34.
16. Madsen BK, Hansen JF, Stokholm KH, Brøns J, Husum D, Mortensen LS. Chronic congestive heart failure: Description and survival of 190 consecutive patients with a diagnosis of chronic congestive heart failure based on clinical signs and symptoms. *Eur Heart J.* 1994; 15(3):303-10.
17. Antman EM, Bax J, Chazal RA, Creager MA, Filippatos G, Halperin JL, et al. Updated Clinical Practice Guidelines on Heart Failure: An International Alignment. *Eur Heart J.* 2016; 18(8):976.
18. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, Le Winter MM, Deswal A, Rouleau JL, Ofili EO, Anstrom KJ, Hernandez AF, McNulty SE, Velazquez EJ, Kfoury AG, Chen HH, Givertz MM, Semigran MJ, Bart BA, Mascette AM, Braunwald E, O'Connor CM; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med* 2011;364:797-805.
19. da Rosa PR, Rohde LE, Doebber M, Ribeiro ALP, Prado DP, Bertoldi EG, et al. Rational and design of a randomized, double-blind, multicenter trial to evaluate the safety and tolerability of furosemide withdrawal in stable chronic outpatients with heart failure: The ReBIC-1 trial. *Am Heart J.* 2017; 194:125-131.

20. Rohde LE, Rover M, Figueiredo Neto JA, Danzmann LC, Bertoldi EG, Simões MV, Silvestre O, Ribeiro ALP, Moura LZ, Beck-da-Silva L, Prado DP, Bridi LH, Sant'Anna RT, Zimerman A, da Rosa PR, Biolo A. Short-Term Diuretic Withdrawal in Stable Outpatients with Mild Heart Failure and No Fluid Retention Receiving Optimal Therapy: a Double-blind, Multicentre, Randomized Trial. *Eur Heart Journal* 2019 Aug 19. pii: ehz554. doi: 10.1093/eurheartj/ehz554.
21. Rohde LE, Beck-da-Silva L, Goldraich L, Grazziotin TC, Palombini D V, Polanczyk CA, et al. Reliability and prognostic value of traditional signs and symptoms in outpatients with congestive heart failure. *Can J Cardiol.* 2004; 20(7):697-702.
22. Sauer J, Rabelo ER, Castro RA, Goldraich L, Rohde LE, Clausell N, et al. Nurses' performance in classifying heart failure patients based on physical exam: Comparison with cardiologist's physical exam and levels of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. *J Clin Nurs.* 2010; 19:3381-9.
23. Yap J, Lim FY, Gao F, Teo LL, Lam CSP, Yeo KK. Correlation of the New York Heart Association Classification and the 6-Minute Walk Distance: A Systematic Review. *Clinical Cardiology.* 2015. 38(10):621-8.
24. Uszko-Lencer NHMK, Mesquita R, Janssen E, Werter C, Brunner-La Rocca HP, Pitta F, et al. Reliability, construct validity and determinants of 6-minute walk test performance in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2017; 240:285-290.
25. Rostagno C, Olivo G, Comeglio M, Boddi V, Banchelli M, Galanti G, et al.

- Prognostic value of 6-minute walk corridor test in patients with mild to moderate heart failure: comparison with other methods of functional evaluation. *Eur J Heart Fail.* 2003; 5(3):247-52.
26. Ingle L, Cleland JG, Clark AL. The long-term prognostic significance of 6-minute walk test distance in patients with chronic heart failure. *Biomed Res Int.* 2014; 2014:505969.
  27. Karabulut A, Kaplan A, Aslan C, Iltumur K, Toprak G, Toprak N. The association between NT-proBNP levels, functional capacity and stage in patients with heart failure. *Acta Cardiol.* 2005; 60(6):631-8.
  28. Williams SG, Ng LL, O'Brien RJ, Taylor S, Wright DJ, Li YF, et al. Complementary roles of simple variables, NYHA and N-BNP, in indicating aerobic capacity and severity of heart failure. *Int J Cardiol.* 2005; 102(2):279-86.
  29. Eurich DT, Johnson JA, Reid KJ, Spertus JA. Assessing responsiveness of generic and specific health related quality of life measures in heart failure. *Health Qual Life Outcomes.* 2006; 4:89.
  30. Kociol RD, McNulty SE, Hernandez AF, Lee KL, Redfield MM, Tracy RP, et al. Markers of decongestion, dyspnea relief, and clinical outcomes among patients hospitalized with acute heart failure. *Circ Hear Fail.* 2013; 6(2):240-5.
  31. Hauptman PJ, Masoudi FA, Weintraub WS, Pina I, Jones PG, Spertus JA. Variability in the clinical status of patients with advanced heart failure. *J Card Fail.* 2004; 10(5):397-402.



## FIGURE LEGENDS

**Figure 1.** Violin plots (A) and density histograms (B) with individual data on visual analogue scores (VAS) of dyspnea in NYHA functional class I and II (p value = 0.001). Middle horizontal lines represent median values and upper and lower lines represent the 75<sup>th</sup> and 25<sup>th</sup> percentiles, respectively.

**Figure 2.** Violin plots (A) and density histograms (B) with individual data on N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in NYHA functional class I and II (p value = 0.038). Middle horizontal lines represent median values and upper and lower lines represent the 75<sup>th</sup> and 25<sup>th</sup> percentiles, respectively.

**Figure 3.** Violin plots (A) and density histograms (B) with individual data on 6-minute walk test (6MWT) distance in NYHA functional class I and II (p value = 0.038). Middle horizontal lines represent median values and upper and lower lines represent the 75<sup>th</sup> and 25<sup>th</sup> percentiles, respectively.

**Figure 4.** Violin plots (A) of the variation of visual analogue scores (VAS) of dyspnea according to improvement (-1), stability (0) or worsening (+1) in NYHA functional class (p value = 0.21). Middle horizontal lines represent median values and upper and lower lines represent the 75<sup>th</sup> and 25<sup>th</sup> percentiles, respectively. Panel B plots the first and the second VAS scores according to improvement (-1), stability (0) or worsening (+1) in NYHA functional class. Regression lines and 95% confidence intervals are also depicted.

**Figure 5.** Bar graph illustrating variations in self-assessed dyspnea categorized as improvement (< -10 points), stability (from -9 to 9 points) and worsening (> 10 points) and respective variations in NYHA functional class (p = 0.001).

## SUPPLEMENTARY FIGURE LEGENDS

**Supplementary Figure 1.** Matrix of correlation of dyspnea visual analogue (VAS) scores, 6-minute walk test (6MWT) and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP).

**Supplementary Figure 2.** Violin plots (A) of the variation of 6-minute walk test (6MWT) distance according to improvement (-1), stability (0) or worsening (+1) in NYHA functional class. Middle horizontal lines represent median values and upper and lower lines represent the 75<sup>th</sup> and 25<sup>th</sup> percentiles, respectively. Panel B plots the first and the second 6MWT results according to improvement (-1), stability (0) or worsening (+1) in NYHA functional class. Regression lines and 95% confidence intervals are also depicted.

**Supplementary Figure 3.** Violin plots (A) of the variation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels according to improvement (-1), stability (0) or worsening (+1) in NYHA functional class. Middle horizontal lines represent median values and upper and lower lines represent the 75<sup>th</sup> and 25<sup>th</sup> percentiles, respectively. Panel B plots the first and the second 6MWT results according to improvement (-1), stability (0) or worsening (+1) in NYHA functional class. Regression lines and 95% confidence intervals are also depicted.

Table 1. Clinical Characteristics of the Population

Clinical Characteristics	All	NYHA Class I	NYHA Class II
Patients, n (%)	188 (100)	122 (65)	66 (35)
Age, yr	59±13	58.6 ± 12.2	59.4 ± 14.1
Female gender, n (%)	48 (25.5)	30 (24.8)	18 (27.3)
Hypertension, n (%)	116 (61.7)	72 (59.5)	44 (66.7)
Diabetes, n (%)	52 (27.7)	34 (28.1)	18 (27.3)
Atrial Fibrillation, n (%)	24 (12.8)	18 (14.9)	6 (9.1)
Ischemic etiology, n (%)	63 (33.5)	40 (33.1)	23 (34.8)
Hypertensive etiology, n (%)	34 (36)	24 (19.8)	13 (19.7)
Systolic blood pressure, mm Hg	122.4 ± 21.3	121.8 ± 20.9	123.3 ± 22.3
Creatinine, mg/dL	1.1 ± 0.4	1.1 ± 0.3	1.2 ± 0.5
Potassium, mEq/L	4.6 ± 0.5	4.6 ± 0.5	4.6 ± 0.4
CCS, points	2 (2–3)	2 (1-2)	3 (2-4)
LVEF (%)	32 ± 8	32.4 ± 7.7	31.1 ± 7.6
Dyspnea VAS score, mm †	20 (5–37)	16 (4–30)	26 (11-49)
NT-proBNP, pg/ml †	646 (181–911)	627(251–1410)	774(419–1727)
6MWT, meters †	377±110	389.7 ± 112.4	352.5 ± 104.2

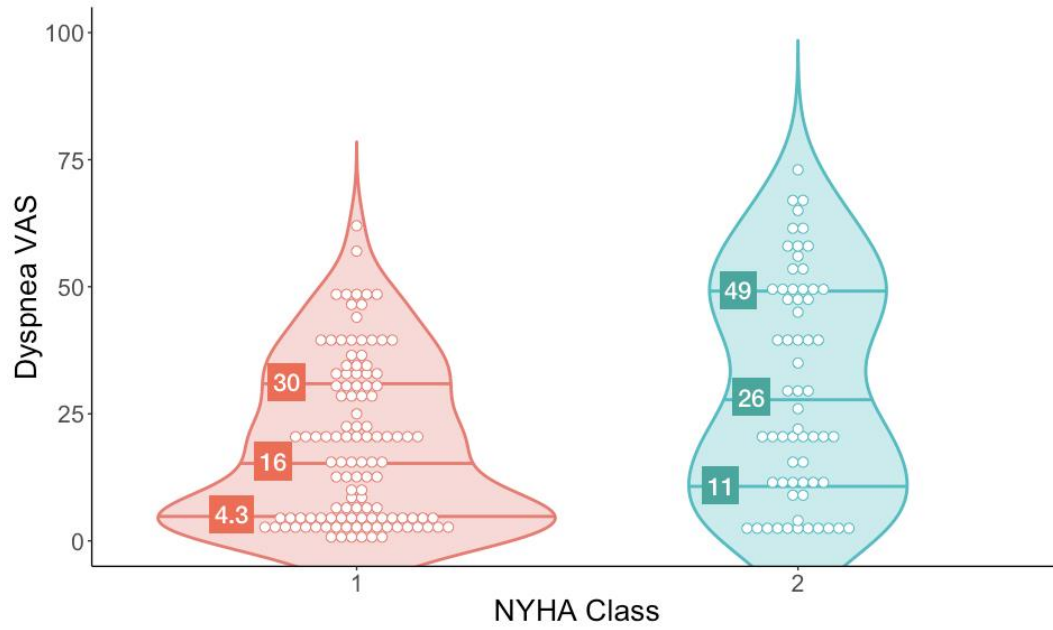
\*Continuous data are displayed as median (IQR). CCS – Clinical congestion score; LVEF – left ventricular ejection fraction; NYHA – New York Hear Association; VAS – visual analogue scale and NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide. † P < 0.05

Table 2. NYHA functional class and cut-offs of congestion, exercise capacity and dyspnea self-assessment.

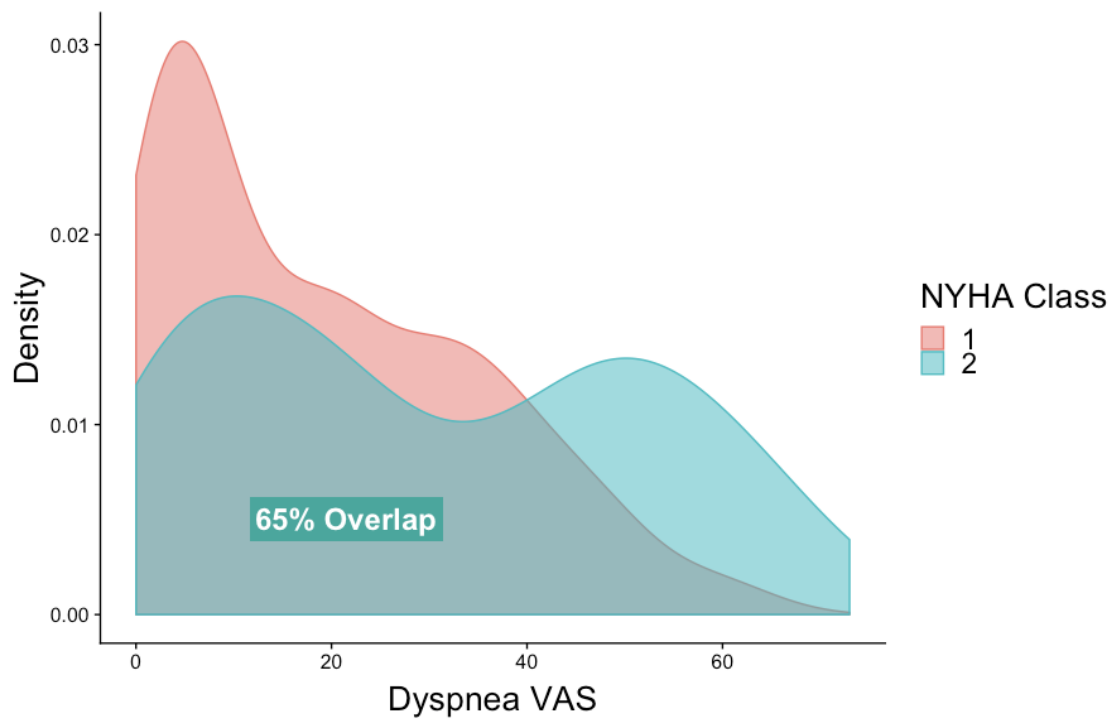
<b>Parameter</b>	All N = 188	NYHA Class I N = 122	NYHA Class II N = 66
Dyspnea VAS < 20 points	86 (46)	63 (52)	23 (35)
6MWT distance > 360 meters	92 (49)	64 (52)	28 (42)
NT-proBNP < 650 pg/ml	89 (47)	67 (55)	22 (33)
Dyspnea VAS < 20 points & 6MWT distance > 360 meters	47 (25)	38 (31)	9 (14)
Dyspnea VAS < 20 points & NT-proBNP < 650 pg/ml	43 (23)	33 (27)	10 (15)
6MWT distance > 360 meters & NT-proBNP < 650 pg/ml	47 (27)	35 (29)	12 (18)
All 3 together	21 (11)	18 (15)	3 (5)

Cut-offs were defined by the median of each variable. 6MWT – 6-minute walk test; VAS – visual analogue scale; NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide

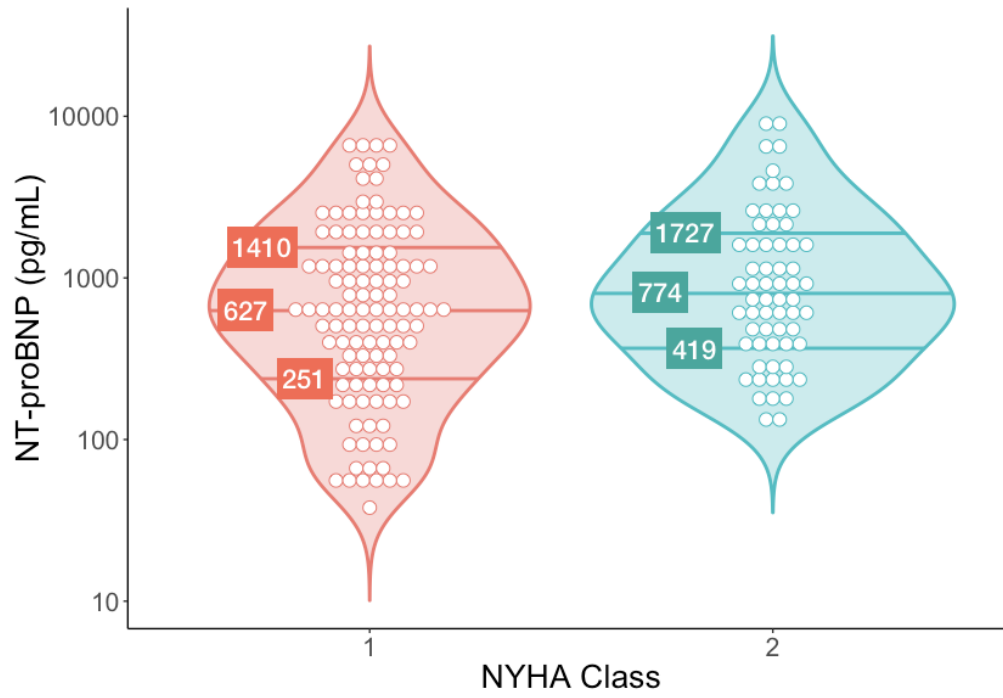
**Figure 1A**



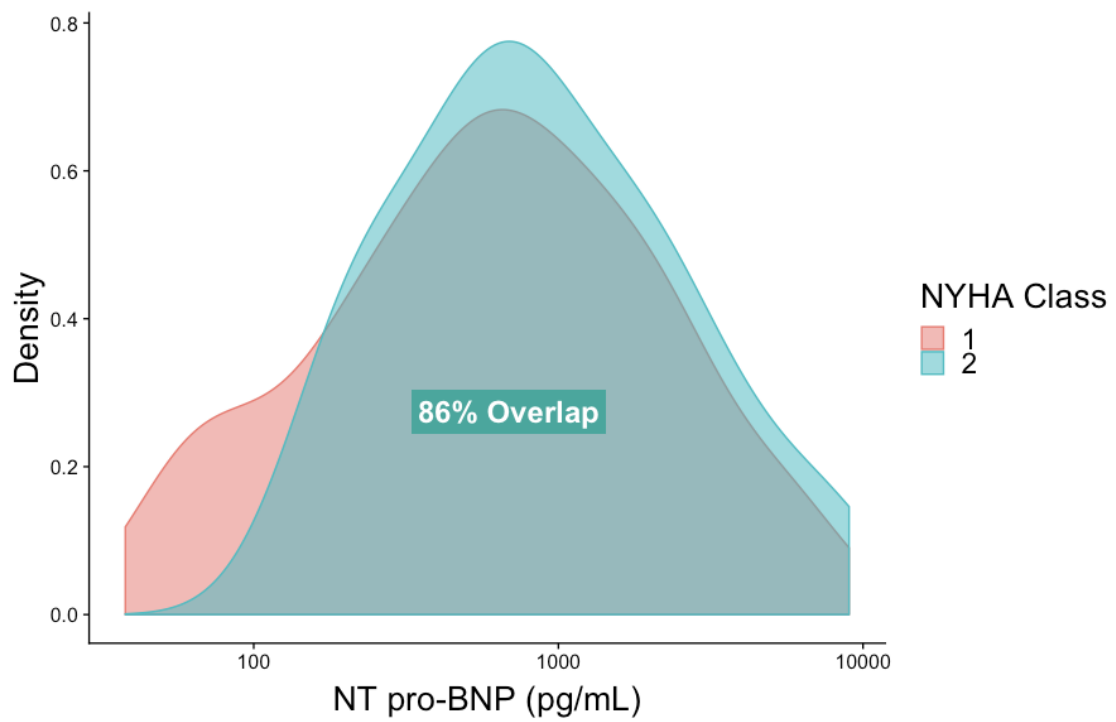
**Figure 1B**



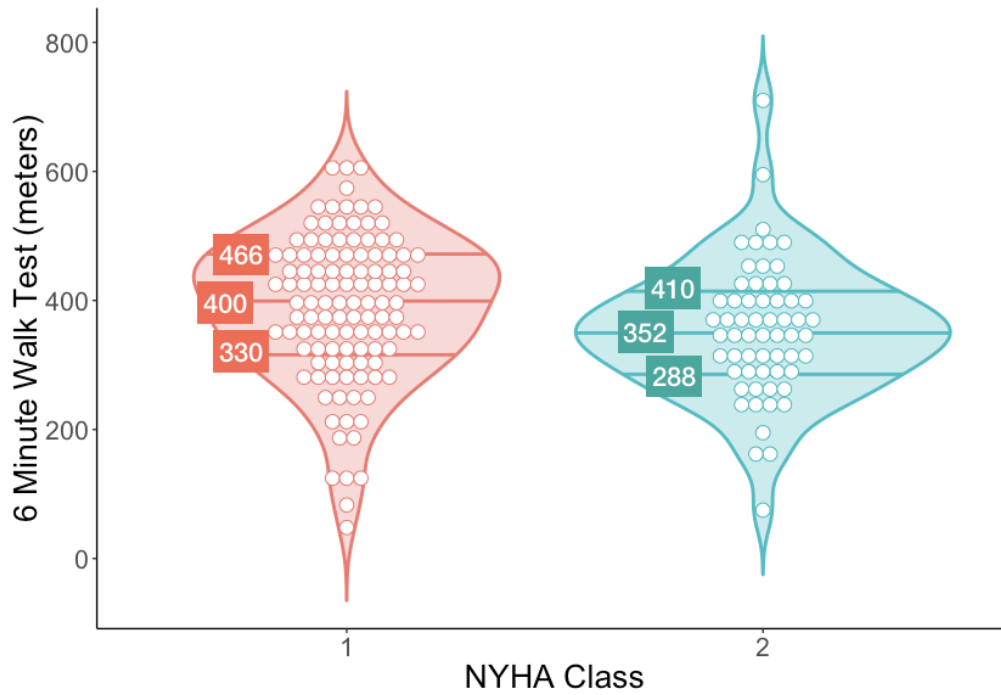
**Figure 2A**



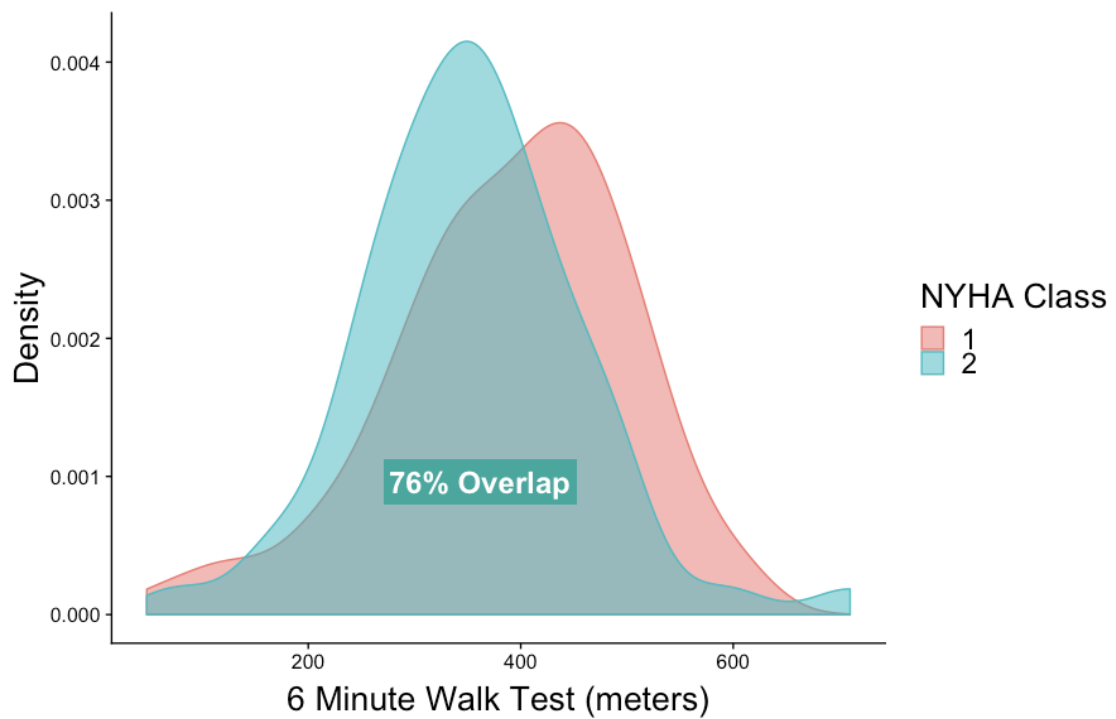
**Figure 2B**



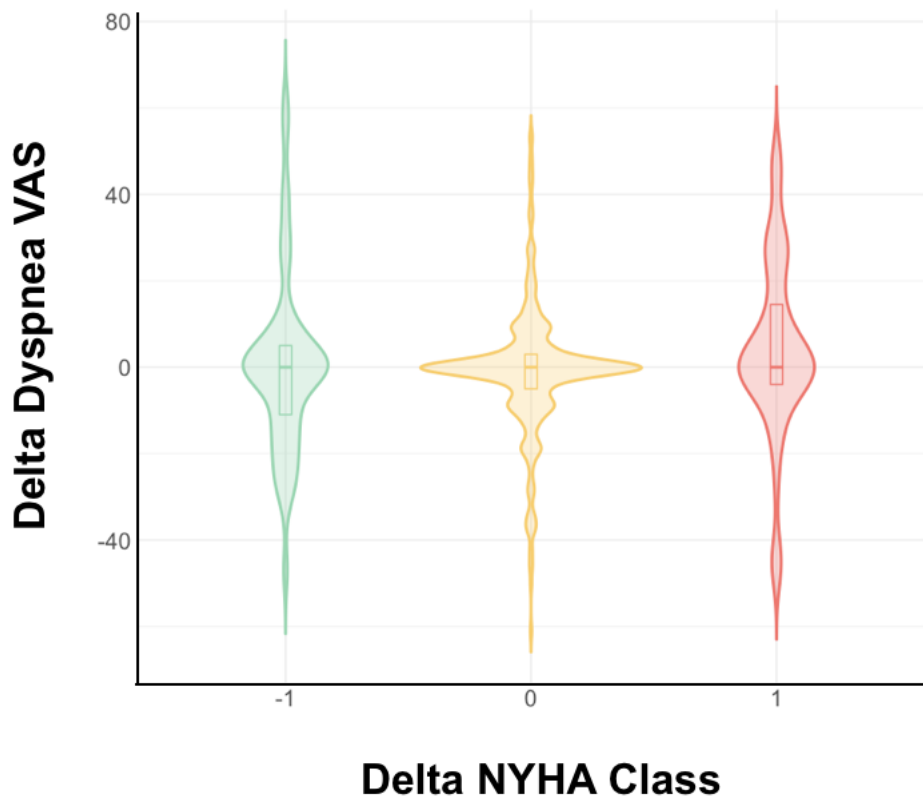
**Figure 3A**



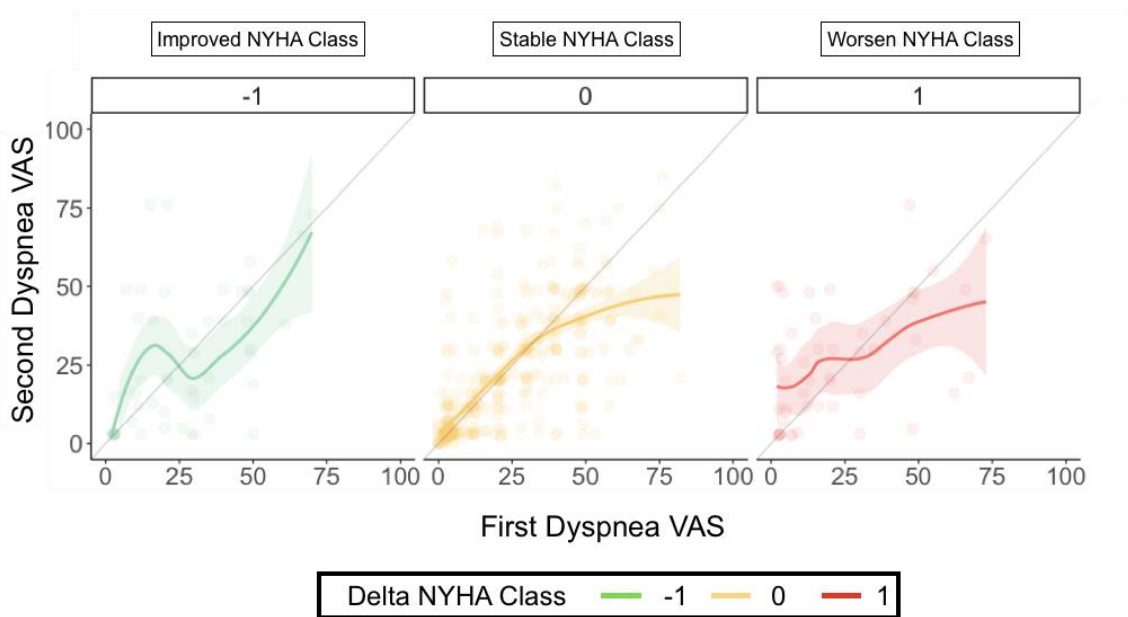
**Figure 3B**



**Figure 4A**

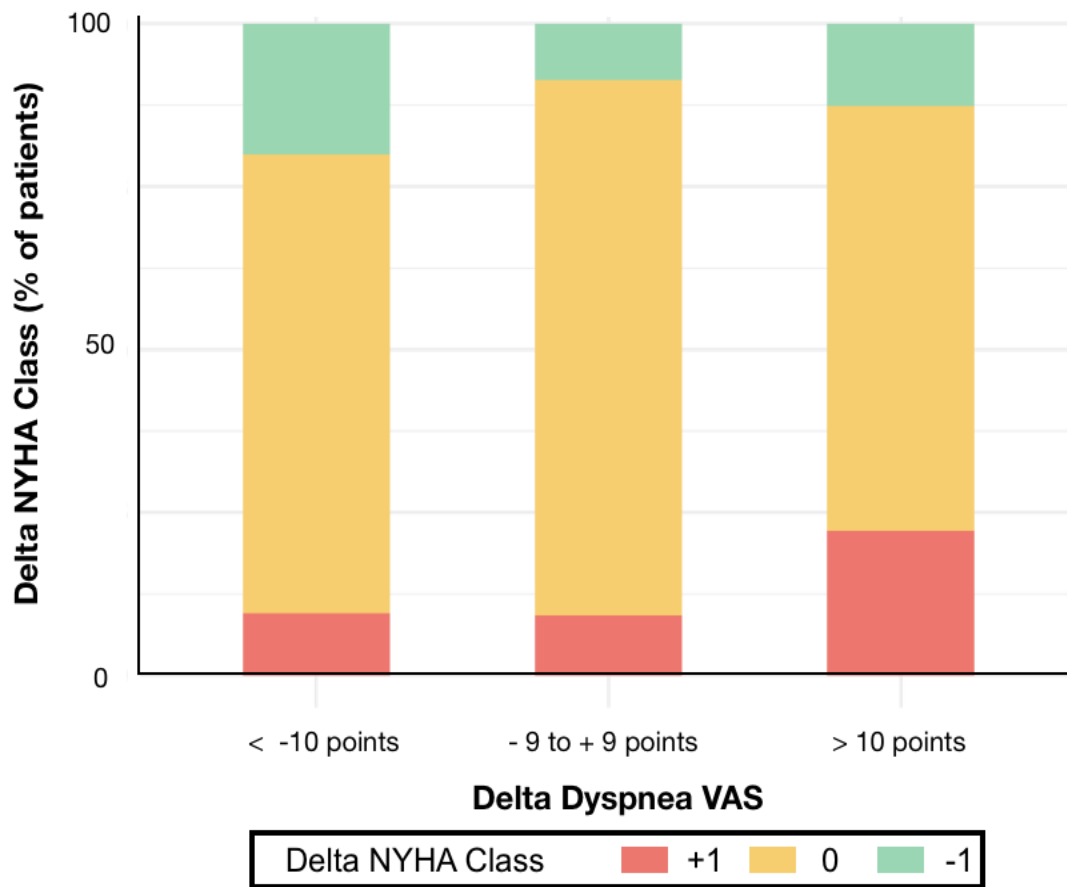


**Figure 4B**

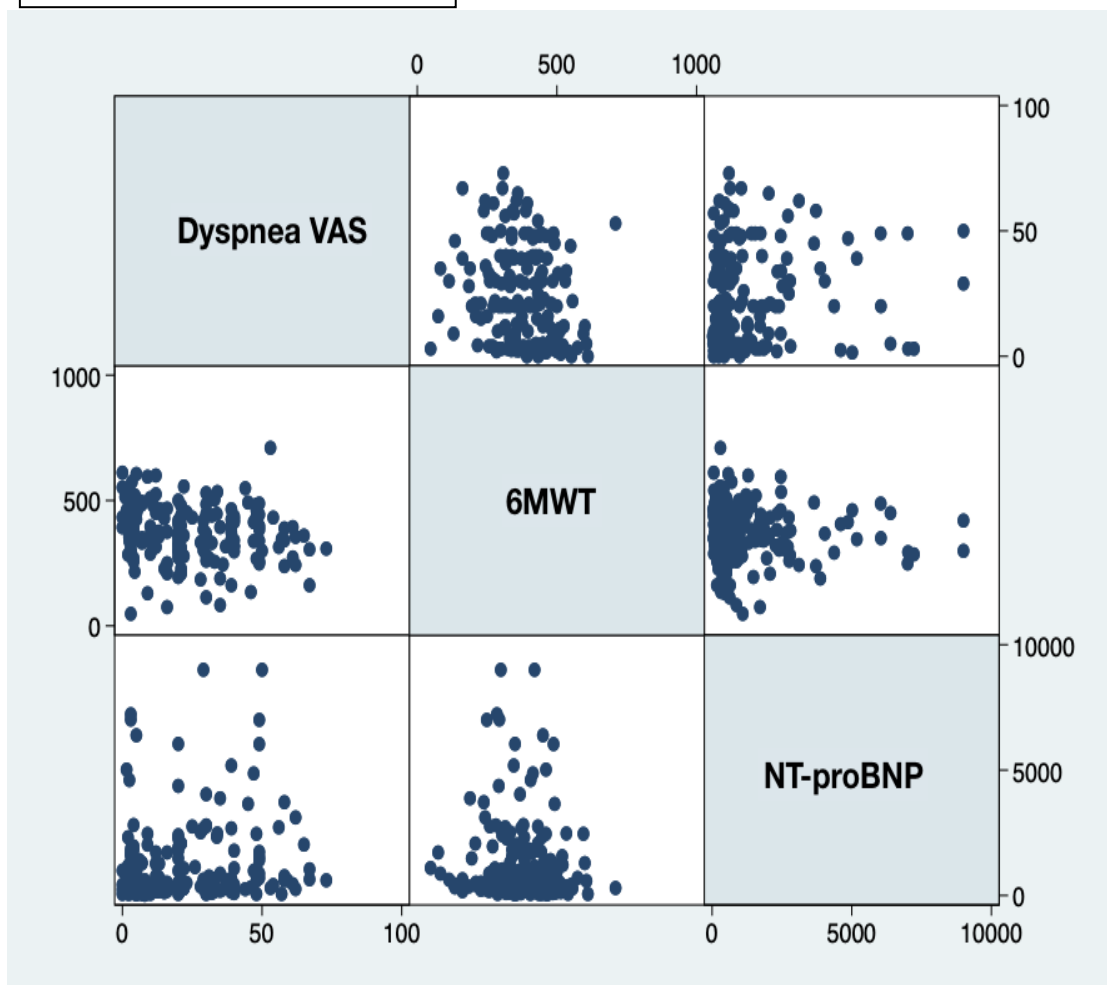




**Figure 5.**

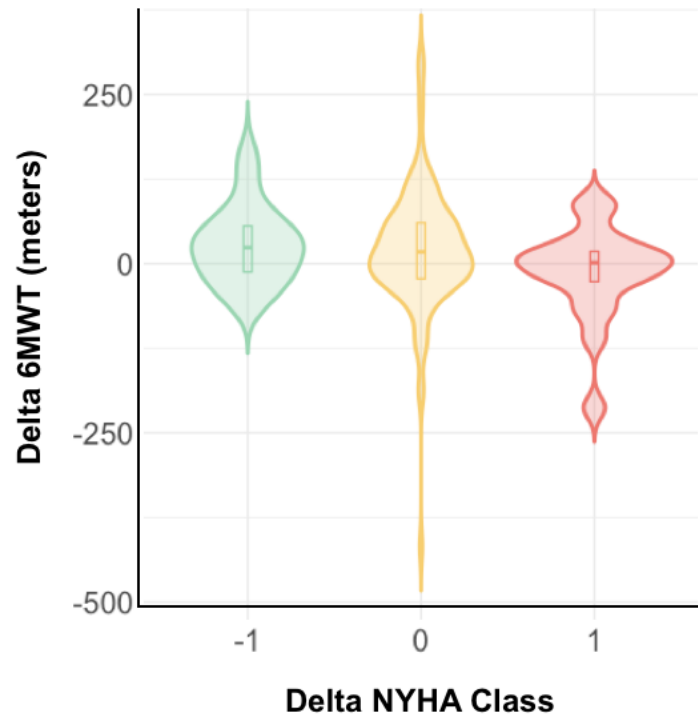


Supplementary Figure 1

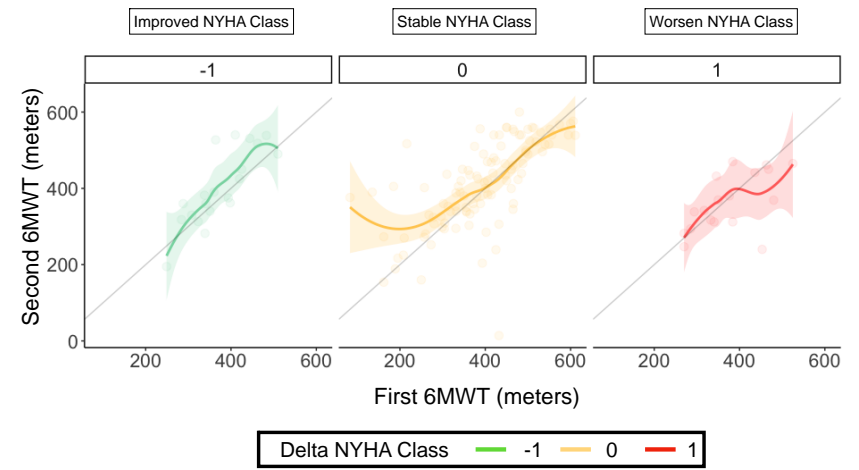


Supplementary Figure 2

A

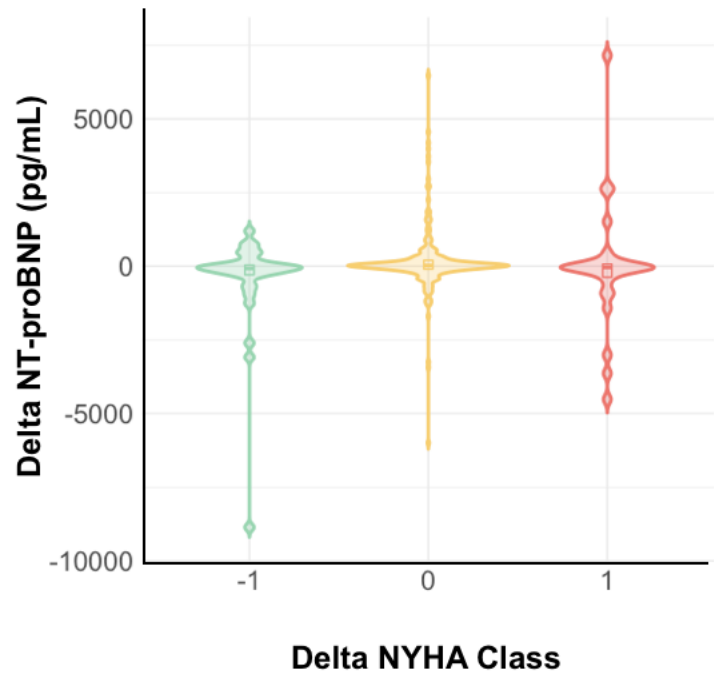


B

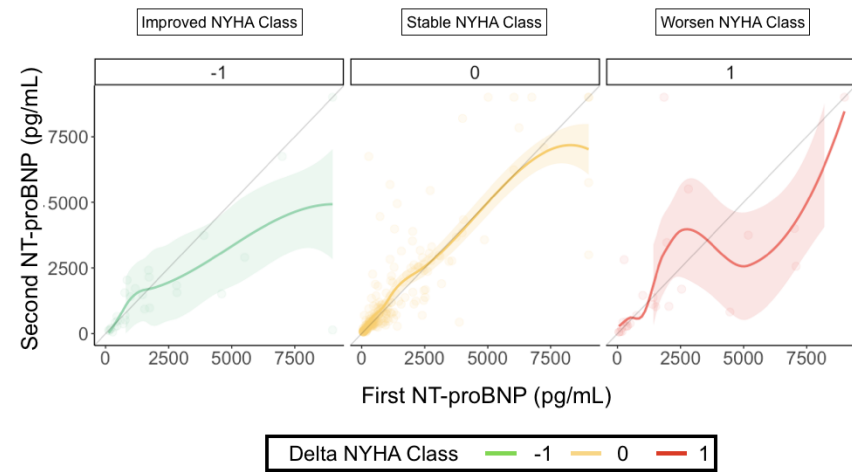


Supplementary Figure 3

**A**



**B**



## **CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Nosso estudo comparou a habilidade entre diversas medidas clínicas em classificar os pacientes em classes I e II da NYHA. Nossos resultados sugerem que os instrumentos disponíveis para avaliar a classe funcional dos pacientes têm uma validade interna limitada, demonstrando a lacuna existente entre a avaliação clínica, os níveis de dispneia e de congestão. A auto avaliação do nível de dispneia, através de uma escala visual, parece ser uma ferramenta importante para abordar a própria percepção do paciente sobre como a IC está afetando sua qualidade de vida e bem-estar relacionados à saúde, e em muitos momentos esta avaliação não irá corresponder aos achados da classificação da NYHA. Este estudo demonstrou que devemos ser cautelosos na classificação dos pacientes em classe I e II da NYHA. Esta escolha baseada unicamente nesta simples, porém limitada avaliação clínica, implica em muitos significados e decisões.