



Universidade da Beira Interior

Faculdade de Ciências da Saúde

Curso de Mestrado Integrado em Medicina



- Dissertação de Mestrado -

PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS NO DIAGNÓSTICO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Elaborado por Filipa Manuela Moreira da Silva

Junho de 2008

Dissertação realizada como requisito para a obtenção do Grau de Mestre em Medicina

- Dissertação de Mestrado -

**PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS
NO DIAGNÓSTICO DA
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

Elaborado por Filipa Manuela Moreira da Silva,

Sob orientação de Doutora Rosa María Ballesteros

Aos amigos que me ajudam a colorir a vida todos os dias.

Agradecimentos:

À minha orientadora, Doutora Rosa, a todos os Tutores e Professores que me inspiraram e me ajudaram a formar como Médica, aos meus Pais, e aos amigos e colegas de curso que me acompanharam nestes seis anos de faculdade.

Abreviaturas usadas, por ordem alfabética

ANP – A-type Natriuretic Peptide, em português, Peptídeo Natriurético tipo A

BNP – B-type Natriuretic Peptide, em português, Peptídeo Natriurético tipo B

CNP – C-type Natriuretic Peptide, em português, Peptídeo Natriurético tipo C

CSP – Cuidados de Saúde Primários

DNP – D-type Natriuretic Peptide, em português, Peptídeo Natriurético tipo D

ECG - Electrocardiograma

FNT – Factor de Necrose Tumoral

IC – Insuficiência Cardíaca

IL – Interleucina(s)

NT-proBNP – N-Terminal-proBNP

NYHA – New York Heart Association

PN – Peptídeo(s) Natriurético(s)

RESUMO

INTRODUÇÃO: A prevalência da IC tem vindo a aumentar nos últimos anos, sendo particularmente sentida na população mais idosa. Esta tendência parece que se irá manter no futuro devido ao aumento da esperança média de vida e dos factores de risco para esta doença. Portugal não escapa a esta realidade, apresentando valores semelhantes aos vividos no resto do mundo. Para diagnóstico da IC podemos-nos valer de vários exames complementares, sendo o teste do BNP um deles. Este peptídeo, secretado pelos cardiomiócitos em resposta à sobrecarga de volume e pressão sentidos nas câmaras cardíacas, bem como à diminuição da pressão sanguínea, tem como função a promoção da natriurese e diurese. A sua importância no diagnóstico de IC tem sido alvo de muitos estudos, sendo actualmente recomendado o seu uso pelas guidelines da Sociedade Europeia de Cardiologia publicadas em 2005.

OBJECTIVO: Rever as características da IC de forma sucinta e tentar perceber qual a vantagem de utilizar o teste de BNP no seu diagnóstico.

DESENVOLVIMENTO: Vários estudos comparando o valor do ecocardiograma e o teste do BNP no serviço de urgência em pacientes com dispneia foram publicados. Este teste rápido é uma mais valia no diagnóstico de IC, sobrepondo-se muitas vezes *per se* aos diagnósticos realizados com base na clínica e em outros exames, tais como o ecocardiograma, muitas vezes indisponíveis. A importância do BNP e do NT-proBNP parece ser semelhante.

Apesar de inicialmente a sua utilização se limitar ao serviço de urgência em situações de agravamento de IC crónica, actualmente o seu uso expandiu-se até às áreas de consulta, nomeadamente nos CSP.

CONCLUSÃO: O BNP é uma mais valia para o diagnóstico de IC, quer em meio hospitalar, quer no Centro de Saúde.

ÍNDICE DE TEXTO

Introdução	11
Material e Métodos	13
Desenvolvimento	
1. Insuficiência Cardíaca	15
1.1. Definição	15
2. Insuficiência Cardíaca Crónica	16
2.1. Epidemiologia	16
2.2. Fisiopatologia	17
2.3. Etiologia	19
2.3.1. Factores de risco	20
2.3.2. Determinantes da doença	21
2.3.3. Precipitantes da doença	22
2.4. Diagnóstico	22
2.4.1. Sintomas e Sinais	22
2.4.1.1. Classificação da <i>New York Heart Association</i>	24
2.4.2. Exames Complementares de Diagnóstico	24
2.4.2.1. Ecocardiograma	25
2.4.2.2. Peptídeos Natriuréticos	25
2.4.2.3. Electrocardiograma	26
2.4.2.4. Radiografia de Tórax	26
2.4.2.5. Hematologia e Bioquímica	26
2.4.2.6. Ecocardiograma de Stress	27

2.4.2.7. Angiografia Radionuclídeo	28
2.4.2.8. Ressonância Magnética Cardíaca	28
2.4.2.9. Testes de Função Respiratória	28
2.4.2.10. Prova de Esforço	29
2.4.2.11. Cateterização Cardíaca	29
2.4.2.12. Holter	29
3. Peptídeos Natriuréticos	30
3.1. Definição	30
3.2. Síntese	31
3.3. Funções	31
3.4. Tipos	31
3.5. Receptores	32
3.6. Degradação	33
3.7. Semividas	33
4. BNP no diagnóstico de Insuficiência Cardíaca	34
4.1. BNP no Serviço de Urgência em pacientes com dispneia aguda	34
4.2. Outras utilizações do BNP	41
4.2.1. BNP nos Cuidados de Saúde Primários	42
Conclusão	44
Bibliografia	46

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1

Classificação de Insuficiência Cardíaca da *New York Heart Association* 24

Tabela 2

Análises laboratoriais recomendadas numa abordagem inicial a um
paciente com IC 27

INTRODUÇÃO

Ao longo dos últimos anos temos assistido a uma diminuição da mortalidade devida a doenças infecciosas e a acidentes e a um aumento da prevalência de doenças crónicas. As doenças cardiovasculares ocupam um lugar de destaque como causa de morbilidade e mortalidade por todo o mundo. Incluída neste tipo de patologia encontra-se a IC crónica (SILVER, M. A. et al, 2004).

Em Portugal estima-se que a prevalência da IC crónica seja de 4,36% na população adulta. A prevalência aumenta com a idade, sendo 16,14% dos idosos com mais de 80 anos acometidos por esta patologia (CEIA F. et al, 2002). Com o aumento da esperança média de vida e com o aumento da prevalência da IC, podemos perceber que a longo prazo estes valores irão aumentar. Este facto é sustentado também com o aumento dos factores de risco desta patologia, tais como diabetes e obesidade, e com o progresso no tratamento de enfartes e outras doenças, que ao aumentar a sobrevivência a estes eventos, aumenta o número de pessoas que podem vir a desenvolver IC como sua sequela (SILVER, M. A. et al, 2004).

Ao longo da minha experiência nas instituições de saúde, pude confirmar esta realidade ao observar vários doentes com esta patologia.

Como tal, resolvi debruçar-me sobre esta temática e pesquisar quais os avanços em relação ao seu diagnóstico.

Nos Estados Unidos da América, desde que o teste do BNP foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) em Novembro de 2000, o interesse e o desenvolvimento de estudos sobre este peptídeo dispararam. Estima-se que

neste país mais de 70% dos hospitais utilizem o teste de BNP (SILVER, M. A. et al, 2004).

Várias meta-análises e estudos de revisão têm sido publicados sobre as vantagens da utilização deste teste.

Estes estudos interessam-se pela mais valia deste teste nos serviços de urgência em pacientes que são admitidos apresentando dispneia aguda, utilizando-o para rapidamente perceberem se a sintomatologia é ou não causada por IC. O ecocardiograma, muito usado também para fazer este diagnóstico diferencial, muitas vezes não está disponível, e os clínicos nem sempre só baseados na história clínica chegam a um diagnóstico correcto num curto espaço de tempo, atrasando muitas vezes o tratamento.

Os estudos debruçam-se também pela aplicação do teste de BNP fora da urgência, como na triagem e possível referenciação de pacientes com sintomatologia inespecífica de IC em Centros de Saúde ou na estratificação de risco de patologia cardíaca ou mesmo na monitorização do tratamento em pacientes já com IC diagnosticada (MAEDER, M. T. et al, 2008).

Os objectivos deste meu trabalho serão então (1) rever de forma sucinta as características da IC, tais como: definição, epidemiologia, fisiopatologia, e etiologia, focando o seu diagnóstico, em especial a utilização do BNP para esse fim e (2) descrever quais as características dos peptídeos natriuréticos, porque são eles uma mais valia para os clínicos no que diz respeito à IC, dando ênfase à sua utilização no serviço de urgência e por fim (3) fazer referência às suas novas utilizações, nomeadamente nos Cuidados de Saúde Primários.

MATERIAL E MÉTODOS

Os estudos que servem de base a este trabalho foram escolhidos através de uma pesquisa no motor de busca *PubMed*, utilizando as palavras-chave “heart failure” combinadas com “diagnosis”, “BNP”, “natriuretic peptide”. A pesquisa foi limitada a artigos publicados em inglês, espanhol e português, do ano 2000 até 2008.

Após a leitura de alguns artigos, incluindo artigos de revisão e meta-análises, oito estudos foram dos mais citados e como tal, explorados com mais atenção. Estes estudos foram:

MAISEL et al, “Rapid measurement of B-type Natriuretic Peptide in the emergency diagnosis of heart failure”, publicado no “The New England Journal of Medicine” em 2002;

LOGEART et al, “Comparative value of Doppler Echocardiography and B-type Natriuretic Peptide Assay in the etiologic diagnosis of acute dyspnea”, publicado no “Journal of American College of Cardiology” também em 2002;

MUELLER et al, “Use of B-type Natriuretic Peptide in the evaluation and management of acute dyspnea” publicado no “The New England Journal of Medicine em 2004”;

MUELLER et al, “Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure” publicado pelo jornal “Heart” em 2005;

MUELLER et al, “Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure” também publicado pelo jornal “Heart” em 2005;

REDFIELD et al. “Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender”, publicado pelo “Journal of the American College of Cardiology” em 2002;

MAISEL et al, “Primary results of the Rapide Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT), a multicenter study of B-type Natriuretic Peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath”, publicado pelo “Journal of American College of Cardiology” em 2004;

Januzzi et al, “The N-Terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency department (PRIDE) study” publicado pelo “Journal of American College of Cardiology” em 2005.

Ao longo da realização deste trabalho, fui recolhendo referências a outros artigos citados nos estudos escolhidos, expandindo assim a minha bibliografia.

Sempre que achei que algum tema devia ser melhor explorado, recorria novamente ao mesmo motor de busca, *PubMed*, cruzando as palavras-chave “heart failure”, e “BNP” com o tema a desenvolver, tal como “signs and symptoms”, “chemical structure”, “general practice” entre outras.

Como senti necessidade de conhecer a situação vivida em Portugal, fiz também uma pesquisa de estudos realizados com população portuguesa, tendo encontrado vários estudos publicados por CEIA et al, também citados neste trabalho.

Baseei-me ainda nas guidelines da Sociedade Europeia de Cardiologia de 2005 e na bibliografia que esta sociedade utilizou para a realização deste guia no que diz respeito à IC crónica.

1. Insuficiência Cardíaca

1.1 Definição

Segundo as guidelines da Sociedade Europeia de Cardiologia de 2005 (SWEDBERG, K. et al., 2005) a IC, uma síndrome em que o coração deixa de conseguir bombear sangue suficiente para o resto do corpo, pode dividir-se em IC aguda e IC crónica. A IC aguda diz respeito a um acontecimento de insuficiência inaugural e súbito ou a uma descompensação de IC crónica. A IC crónica caracteriza-se por sintomas de IC (dispneia, fadiga e edema dos tornozelos) tanto durante o exercício como em repouso, evidência de disfunção cardíaca sistólica ou diastólica em repouso (sendo o ecocardiograma o método preferível) e resposta ao tratamento da IC.

A IC pode ainda ser dividida em IC direita e IC esquerda, se o congestionamento afectar predominantemente a circulação pulmonar ou sistémica ou IC sistólica e diastólica consoante a função do coração atingida.

Nesta monografia irei tratar da IC crónica e da sua descompensação e, como tal, todos os dados e factos apresentados se referem a esta patologia.

2. Insuficiência Cardíaca Crónica

2.1 Epidemiologia

A IC crónica é uma patologia cada vez mais comum (HOBBS, F. D. R. et al, 2002), com uma prevalência de cerca de 2% nos países desenvolvidos (DAVIES, M. K. et al, 2001). O aumento da incidência e prevalência desta patologia nos últimos anos deve-se ao envelhecimento da população, que para além de viver cada vez mais anos, sobrevive mais à patologia coronária, que por vezes cursa com o desenvolvimento de IC (DAVENPORT, C. et al, 2006).

Em 2002 foi publicado o estudo EPICA (Epidemiologia da Insuficiência Cardíaca e Aprendizagem) (CEIA F. et al, 2002). Os dados para este estudo foram recolhidos por Médicos de Medicina Geral e Familiar. Foi um dos primeiros estudos realizados na Europa tendo como critérios para o diagnóstico de IC crónica as guidelines da Sociedade Europeia de Cardiologia já aqui expostas. A estimativa da prevalência da IC crónica em Portugal foi de 4,36% em adultos com mais de 25 anos, sendo 4,33% nos homens e 4,38% nas mulheres. Estes valores aumentam com a idade, com uma prevalência de 1,36% nos indivíduos com idades compreendidas entre 25-49 anos e 2,93% entre os 50-59 anos a contrastar com uma prevalência de 7,63% entre os 60-69 anos, 12,67% entre os 70-79 anos e 16,14% nos com mais de 80 anos. Os valores encontrados são ligeiramente superiores aos dos outros estudos europeus.

Um estudo posterior foi realizado na Madeira e publicado em 2005 (CEIA, F. et al, 2005), sendo as conclusões a que chegaram semelhantes. A

prevalência neste local foi de 4,69%, portanto semelhante à encontrada em Portugal Continental. A diferença entre sexos foi mais acentuada, sendo de 3,53% nos homens e 5,58% nas mulheres. Nos indivíduos com idade superior a 80 anos, a prevalência foi de 14,34%, valor superior ao encontrado em adultos com idades compreendidas entre 25-49 anos (1,24%), 50-59 anos (6,17%), 60-69 anos (7,62%) e 70-79 anos (13,32%).

2.2. Fisiopatologia

A IC crónica é uma síndrome causada por uma patologia do músculo cardíaco ou por uma condição extracardíaca que aumenta a necessidade de trabalho da bomba cardíaca.

Quando alguma destas condições, cardíaca ou extracardíaca, se instala, ocorre activação de várias hormonas.

De acordo com o seu efeito final, as hormonas podem ser divididas em vasoconstritoras, vasodilatadoras e citocinas.

As vasoconstritoras têm efeitos antinatriuréticos e antidiuréticos e são responsáveis pela proliferação celular.

As vasodilatadoras são natriuréticas e diuréticas e têm efeitos antimitogénicos.

Apesar da activação das substâncias vasodilatadoras, os mecanismos responsáveis pela vasoconstrição e pela retenção de fluidos são dominantes.

Destes mecanismos vasoconstritores fazem parte a adrenalina, noradrenalina, angiotensina II, aldosterona, vasopressina, endotelina 1, prostaglandina F2, neuropeptídeo Y e tromboxano A2.

Como vasodilatadores temos: prostaglandinas E2 e I2, dopamina, peptídeos natriuréticos, factor relaxador dependente do endotélio, adrenomodulina, sistema caliceína-cinina, adenosina, peptídeo vasoactivo intestinal, peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (SPINAROVA, L. et al, 2007).

Estas activações, dominadas pelos efeitos vasoconstritores, têm como objectivo a retenção de água e sódio. Esta retenção, conseguida também com o auxílio da resposta renal, visa contrariar a instalação da IC. Ao reter água e sódio, ocorre um aumento da pressão ventricular, permitindo que o débito cardíaco seja mantido na fase inicial da doença. Contudo, este aumento de líquidos para tentar compensar o fraco desempenho da bomba cardíaca vai ter consequências, ocorrendo várias alterações no nosso corpo. No coração, os ventrículos sofrem alterações na forma e tamanho, hipertrofiando-se. Esta hipertrofia dá-se com o aumento do tamanho dos cardiomiócitos, sem haver aumento no seu número. O excesso de líquido retido irá acumular-se noutros locais do corpo, formando-se edemas (FUSTER, V. et al, 1999).

Quanto às citocinas pró-inflamatórias, a sua origem no contexto de IC não está inteiramente estabelecida. As fontes melhor conhecidas são: activação imune induzida por endotoxinas no contexto de edema intestinal; formação no miocárdio em resposta à sobrecarga hemodinâmica; produção extra-miocárdio em resposta à alteração na perfusão e hipóxia dos tecidos. As mais estudadas são o FNT alfa e as IL 1 e 6. O FNT alfa induz perda muscular,

diminuição da contractilidade e hipertrofia do miocárdio. Quanto maior a sua produção, maior a limitação à prática de exercício e o desenvolvimento de caquexia, sendo portanto níveis mais elevados observados em estágio mais avançados da IC (NYHA 4). Podemos então afirmar que umas das consequências da progressão da IC são as alterações no músculo esquelético. A IL 1 diminui também a contractilidade cardíaca, bem como a diminuição da produção de óxido nítrico e consequentemente os fenómenos de vasodilatação promovidos por este. Esta IL pode chegar mesmo a induzir a apoptose. A IL 6 está relacionada com uma síndrome mais avançada. O seu papel como marcador de prognóstico ainda não foi estabelecido, nem o seu mecanismo de acção totalmente esclarecido. Existe porém conhecimento de que esta IL, através da estimulação de determinados receptores presentes nos cardiomiócitos, influencia o desenvolvimento da hipertrofia ventricular presente na IC (SPINAROVA, L. et al, 2007).

2.3. Etiologia

Percebendo a fisiopatologia da IC podemos então tentar perceber quais os mecanismos que podem estar na origem do seu aparecimento.

Podemos dividir as causas da IC em três tipos: factores de risco, determinantes e precipitantes.

Cada uma destas causas aumenta a necessidade de trabalho cardíaco ou impede que este reaja de forma bem sucedida em resposta às exigências do nosso organismo (SEGOVIA, C. J. et al, 2004).

2.3.1. Factores de risco

Os factores de risco, ou seja, que predispõem o indivíduo à IC, mas não conduzem necessariamente à doença, podem ser classificados como (SEGOVIA, C. J. et al, 2004):

- Etiológicos - dos quais fazem parte alterações estruturais congénitas ou adquiridas dos vasos periféricos, circulação coronária, pericárdio, miocárdio, endocárdio ou valvulares. Destacam-se como mais frequentes as alterações da circulação coronária, responsáveis nos Estados Unidos da América por mais de 50% dos casos de IC. Dentro deste grupo, o enfarte agudo do miocárdio é responsável por um risco 10 vezes superior de desenvolver IC no ano subsequente à isquemia em relação à população que não sofreu enfarte e 20 vezes superior nos anos seguintes;
- Provavelmente etiológicos – exercem um efeito indirecto na deterioração da função ventricular esquerda. O principal é a hipertensão arterial. Segundo o estudo de Framingham (HO, K. K. et al, 1993), o risco de se desenvolver IC em indivíduos com hipertensão arterial é o dobro do existente na população sem esse factor. O aumento da pressão arterial sistólica é mais predisponente do que o aumento da diastólica. A hipertrofia ventricular esquerda pode cursar também com IC, sendo o risco relativo 17 vezes superior ao da população normal. Diabetes e febre reumática podem igualmente contribuir para o aparecimento de IC, pela sua correlação com o desenvolvimento de patologia cardíaca, respectivamente coronária e valvular. Uma mulher diabética tem um

risco cinco vezes superior em relação a uma não diabética de desenvolver IC, sendo estes valores ainda mais elevados nos homens.

- Não etiológicos – factores de risco apenas indicativos, tais como, idade avançada, sexo masculino, obesidade, cardiomegália, capacidade vital reduzida, fumadores, proteinúria, alterações no ECG (bloqueio do ramo esquerdo e repolarização ventricular anormal).

2.3.2 Determinantes da doença

Os determinantes da doença englobam condições que alteram os mecanismos que regulam a função ventricular, carga hemodinâmica e a frequência cardíaca. Podemos dividi-las em (SEGOVIA, C. J. et al, 2004):

- alterações do miocárdio primárias (cardiomiopatia dilatada idiopática, hipertrófica ou restritiva);
- alterações do miocárdio secundárias (isquemias, aneurismas ventriculares, disfunções da válvula mitral, origem infecciosa, inflamatória, tóxica e metabólica);
- sobrecarga hemodinâmica devida a um aumento de pressão (hipertensão arterial, estenose aórtica, hipertensão pulmonar), ou devida a um aumento de volume (hipervolemia, insuficiência aórtica, mitral, ou tricúspide, comunicações entre as cavidades cardíacas);
- defeitos no enchimento ventricular (hipertrofia ventricular, massas intracardíacas, obstrução cardíaca, contração pericárdica);

- alterações no ritmo cardíaco (bradi e taquiarritmias, perda da sincronia aurículo-ventricular)

2.3.3. Precipitantes da doença

Existem ainda factores que precipitam a IC quando surgem em pacientes que já são portadores de uma alteração cardíaca estrutural. Esses factores precipitantes podem ser (SEGOVIA, C. J. et al, 2004):

- de origem cardíaca, nomeadamente arritmias, cardiomiopatia isquémica, fármacos inotrópicos negativos, uso de antagonistas do cálcio, betabloqueantes ou antiarrítmicos;
- de origem extracardíaca, por infecção, embolismo pulmonar, anemia, toma de AINEs, cirurgia ou substâncias tóxicas.

2.4. Diagnóstico

2.4.1. Sintomas e Sinais

A dispneia e a fadiga são os principais sintomas de IC crónica.

Na origem destes sintomas estão as alterações do músculo esquelético. Primeiro, o coração responde de forma insuficiente ao exercício, havendo uma hipoperfusão dos tecidos periféricos. Como não bombeia o sangue necessário, este não chega em quantidade suficiente ao músculo em exercício. São

enviadas mensagens ao cérebro e este interpreta-as como fadiga. Mais tarde, para tentar manter o débito cardíaco, a pressão de enchimento ventricular terá que aumentar. Este aumento poderá traduzir-se em transudação de líquido para os alvéolos, instalando-se assim a dispneia (CLARK, A. L. et al, 2006). No início da IC, observa-se dispneia apenas em resposta ao esforço, mas com o evoluir da doença, está manifesta-se mesmo em repouso (KASPER, D. L. et al, 2006).

A fadiga e a dispneia foram também relacionadas com a miopatia e hiperreactividade dos ergorreceptores verificada nos pacientes com IC crónica (WITTE, K. K. et al, 2007). Estes receptores, que se localizam nos músculos, ao serem estimulados durante o exercício, potencializam as respostas ventilatórias e simpáticas (ergorreflexo) (PIEPOLLI, M. et al, 1996). Teremos então miopatia que se instala de forma precoce em pacientes com IC crónica, que se traduz num fraco desempenho durante o exercício, sentido como fadiga. Este músculo anormal irá causar um aumento no ergorreflexo, que aumentará a resposta ventilatória, interpretada subjectivamente como dispneia (CLARK, A. L. et al, 2006).

Edemas periféricos também são um sinal de IC, resultantes da retenção de líquidos e sua consequente acumulação (SWEDBERG, K. et al, 2005).

Os sintomas fazem parte da tríade de diagnóstico de IC crónica. Não devem pois ser descurados, sendo de extrema importância a realização de uma anamnese correcta.

Contudo, estes sintomas e sinais são muitas vezes difíceis de interpretar, particularmente em pacientes idosos, obesos e nas mulheres,

havendo uma grande necessidade de excluir outras patologias que podem cursar estes sintomas e sinais inespecíficos (SWEDBERG, K. et al, 2005).

2.4.1.1. Classificação da *New York Heart Association*

Em 1928 a *New York Heart Association* (NYHA), publicou uma classificação de pacientes com doença cardíaca baseada na severidade da clínica e do prognóstico. Em 1994 foi publicada uma revisão desta classificação, elaborada por um *committee* da *American Heart Association*. Podemos ver esta classificação na tabela 1 (SWEDBERG, K. et al, 2005).

Classe I	Nenhuma limitação: exercícios físicos comuns não causam fadiga, dispneia ou palpitações
Classe II	Limitação ligeira das actividades físicas: assintomático em repouso mas actividades comuns causam fadiga, dispneia ou palpitações
Classe III	Limitação acentuada das actividades físicas: assintomático em repouso mas sintomático para pequenos esforços
Classe IV	Sintomático em repouso com agravamento dos sintomas para o mínimo esforço

Tabela 1 – Classificação de Insuficiência Cardíaca da *New York Heart Association*, elaborada a partir da tabela 2 do documento “Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005)” publicado no *European Heart Journal*, 26(22): pp.2472, em 2005.

2.4.2. Exames Complementares de Diagnóstico

Como já foi escrito, segundo as guidelines da Sociedade Europeia de Cardiologia, para o diagnóstico desta patologia para além da presença de sintomas é necessária uma evidência objectiva da disfunção cardíaca. Para obtermos essa evidência podemos nos fazer valer de vários exames complementares de diagnóstico (SWEDBERG, K. et al, 2005).

Estes exames devem ser pedidos segundo os dados recolhidos na anamnese e no exame objectivo, tendo em conta que cada caso é um caso. Terão como objectivo, confirmar ou descartar possíveis diagnósticos compatíveis com a história clínica e não devem ser pedidos de forma arbitrária ou aleatória.

2.4.2.1. Ecocardiograma

Este exame permite-nos conhecer as dimensões dos compartimentos cardíacos, espessura das paredes e os índices de função ventricular, bem como aceder à função valvular.

É o método eleito para a comprovação da disfunção cardíaca em repouso. Os dados a que chegámos podem variar com a técnica e o observador (SWEDBERG, K. et al, 2005).

Apesar de ser um exame não invasivo, seguro e rápido, muitas vezes não está disponível nos serviços de urgência.

2.4.2.2. Peptídeos Natriuréticos

Muitos estudos clínicos e epidemiológicos demonstraram uma relação directa entre o aumento das concentrações plasmáticas de PN e a diminuição da função cardíaca, sendo portanto úteis no seu diagnóstico (SWEDBERG, K. et al, 2005). Este tema será desenvolvido no capítulo três.

2.4.2.3. Electrocardiograma

São frequentes alterações electrocardiográficas em pacientes com IC.

Podemos encontrar alterações que nos sugiram doença isquémica, arritmias, disfunções diastólicas e sistólicas, fibrilhações ou outras que estejam relacionadas com o aparecimento de IC.

O valor preditivo negativo de um ECG normal excluir uma disfunção ventricular esquerda ultrapassa os 90% (SWEDBERG, K. et al, 2005).

2.4.2.4. Radiografia de Tórax

Este exame é útil para descobrir sinais de congestão pulmonar, edema pulmonar e cardiomegalia, compatíveis com IC ou então encontrar doenças pulmonares que possam estar a cursar com dispneia, ajudando assim no diagnóstico diferencial.

Os dados encontrados têm que ser analisados tendo em conta a clínica e os resultados do ECG (SWEDBERG, K. et al, 2005).

2.4.2.5. Hematologia e Bioquímica

As análises laboratoriais recomendadas bem como o seu contributo para o diagnóstico são apresentados na tabela 2 (SWEDBERG, K. et al, 2005).

Análise	Alterações	Orientações para o diagnóstico
Hemograma	Anemia	a anemia é um factor precipitante de IC, associada a um aumento do risco de morbilidade e mortalidade
	Hematócrito elevado	causado por patologia pulmonar, malformação arteriovenosa pulmonar ou então por doença congénita cardíaca
Creatinémia e Urémia	Elevação	essenciais para avaliação da função renal cuja disfunção é traduzida num aumento destes parâmetros; pode simular, agravar ou ser consequência da IC; valores elevados são também obtidos em pacientes com hipertensão e diabetes que lesam tanto o rim como o coração
Ionograma	Sódio e Potássio	podem ocorrer alterações em pacientes que utilizam diuréticos; a hiponatremia pode ser dilucional, sendo um sinal de gravidade
Enzimas hepáticos	Diminuição	pode ser resultante da congestão hepática devido a IC
Urina	Proteinúria, glicosúria	indicam disfunção renal ou diabetes
Função tiroideia	Hipo e hipertiroidismo	podem cursar com IC ou agravar uma insuficiência já existente
Ácido Úrico	Elevação	encontra-se elevado em casos de IC
Proteína C Reactiva	Elevação	encontra-se elevada em casos de IC
Marcadores Cardíacos	Elevação	Pedidos no caso de suspeita de enfarte agudo do miocárdio

Tabela 2 – Análises laboratoriais recomendadas numa abordagem inicial a um paciente com IC. Elaborada com base no documento “Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005)” publicado no *European Heart Journal*, **26**(22): pp.2472, em 2005.

2.4.2.6. Ecocardiograma de Stress

Ecocardiograma de stress, provocado por exercício ou por fármacos, pode ser útil para diagnosticar isquemia como causa de disfunção cardíaca (SWEDBERG, K. et al, 2005).

2.4.2.7. Angiografia de Radionuclídeos

Permite-nos quantificar a fracção de ejeção ventricular esquerda e direita, volumes cardíacos e analisar a dinâmica de enchimento ventricular esquerdo.

Assim como acontece com o ecocardiograma, valores da fracção de ejeção dependem da técnica usada. Contudo, a reprodutibilidade é melhor do que com o ecocardiograma (SWEDBERG, K. et al, 2005).

2.4.2.8. Ressonância Magnética Cardíaca

A Ressonância Magnética Cardíaca é um exame com um alto grau de exactidão e reprodutibilidade que nos permite estudar os volumes e função das câmaras cardíacas, espessura do miocárdio, detecção de massas, tumores, doenças valvulares e cardíacas. É um exame dispendioso e não está disponível em todos os hospitais (SWEDBERG, K. et al, 2005).

2.4.2.9. Testes de Função Pulmonar

Este exame tem um papel de menor valor do diagnóstico de IC, sendo no entanto útil para excluir doenças respiratórias causadoras de dispneia (SWEDBERG, K. et al, 2005).

2.4.3.10. Prova de Esforço

A principal aplicação deste exame é para estabelecimento de prognóstico. Para o diagnóstico tem um valor limitado (SWEDBERG, K. et al, 2005).

2.4.3.11. Cateterização Cardíaca

Deve ser considerado o uso de cateterização cardíaca em pacientes com IC crónica com descompensação aguda e naqueles com IC severa que não respondem ao tratamento inicial. É um método invasivo e a sua utilização deve ser bem ponderada devido aos riscos a ele associado (SWEDBERG, K. et al, 2005).

2.4.3.12. Holter

Não tem interesse no diagnóstico de IC, mas pode ajudar-nos a estudar as arritmias que podem cursar com IC (SWEDBERG, K. et al, 2005).

3. Peptídeos Natriuréticos

Como referi na introdução, neste trabalho irei desenvolver um dos meios que nos auxiliam no diagnóstico de IC crónica, os PN.

3.1. Definição

Os peptídeos natriuréticos formam um grupo de hormonas caracterizadas por uma estrutura química e função semelhantes (WOODARD, G. E. et al, 2007). Juntas formam o sistema natriurético que é activado sempre que o coração sofre uma agressão (COWIE, M. R. et al, 2002).

A investigação dos PN começou após o estudo de DeBold et al. em 1981, publicado na revista Life Sciences (FELKER, G. M. et al, 2006). Este primeiro estudo demonstrou que uma injeção de células de músculo auricular em ratos produzia uma diminuição da pressão sanguínea através de um aumento da retenção de água e sódio, provando assim, que o coração também é provido de função endócrina (DEBOLD, A. J. et al, 1981). Este e vários estudos que se lhe seguiram permitem-nos hoje saber mais sobre esta família de hormonas cardíacas.

3.2. Síntese

Os PN são secretados pelos cardiomiócitos em resposta à sobrecarga de volume e pressão sentidos nas câmaras cardíacas, bem como à diminuição da pressão sanguínea (SILVER, M. A. et al, 2004).

3.3. Funções

A promoção da natriurese e diurese são as principais funções deste sistema. Os PN também exercem efeitos autócrinos e parácrinos na circulação, tais como, vasodilatação, promovendo o relaxamento das células do músculo dos vasos e regulação da secreção progesterona, endotelina e vasopressina (ANAND-SRIVASTAVA, M.B. et al, 2005), redução da apoptose (COWIE, M. R. et al, 2002), bem como actuando como antagonistas do sistema simpático e do sistema renina-aldosterona-angiotensina (SILVER, M. A. et al, 2004).

3.4. Tipos

Existem quatro PN conhecidos: PN do tipo A (ANP), do tipo B (BNP), tipo C (CNP) e D (DNP) (WOODARD, G. E. et al, 2007).

O ANP é sintetizado e libertado predominantemente pelos cardiomiócitos das aurículas, sendo estimulado pela sobrecarga de pressão e volume sanguíneos, sendo o primeiro a ser investigado (SHARE, L. et al, 1999). O BNP

também é estimulado pelos mesmos factores, só que é produzido e libertado maioritariamente pelos ventrículos (WOODARD, G. E. et al, 2007).

O CNP é secretado pelas células do endotélio vascular e pelo sistema nervoso (WOODARD, G. E. et al, 2007), sendo produzido em pequenas quantidades no coração (SHARE, L. et al, 1999). A sua acção cardíaca é promovida pelos seus efeitos vasculares a nível local ou através da activação da vasopressina e adrenocorticotrofina a nível central. Assim, promove também a diurese e a natriurese, sendo no entanto os seus efeitos muito menos potentes do que os do ANP e BNP (WOODARD, G. E. et al, 2007).

Quanto ao recente descoberto DNP, partilha as características tanto estruturais como funcionais dos outros membros dos PN, contudo, a purificação do ADN em sangue humano ainda não foi conseguida, apesar de já ter sido registada a imunorreactividade deste peptídeo no plasma humano. (WOODARD, G. E. et al, 2002).

3.5. Receptores

Os PN exercem as suas funções ligando-se a três tipos de receptores de membrana:

Receptor do PN – tipo A: activado pelo ANP, BNP e DNP;

Receptor do PN – tipo B: activado pelo CNP;

Receptor do PN – tipo C: tendo como uma das suas funções a clearance de todos os PN (POTTER, L. R. et al, 2006).

3.6. Degradação

O metabolismo dos PN envolve duas vias: degradação enzimática por endopeptidases nos rins, endotélio vascular, pulmões e coração; e endocitose mediada por receptor maioritariamente nos rins (FELKER, G. M. et al, 2006).

3.7. Semividas

O BNP é o PN com clearance mais lenta, tendo uma semivida de cerca de 23 minutos, contrastando com a semivida do ANP de cerca de 3-5 minutos (FELKER, G. M. et al, 2006).

Pela sua semivida mais longa, rápida produção, padrão de libertação estável, por ser maioritariamente produzido pelo ventrículo esquerdo e ter uma acção mais potente ao nível de controlo da homeostase cardíaca, o BNP tornou-se o PN de eleição para o estudo de IC (SILVER, M. A. et al, 2004).

4. BNP no diagnóstico de Insuficiência Cardíaca

Actualmente é recomendado o doseamento do BNP para diagnóstico de IC crónica pelas guidelines da Sociedade Europeia de Cardiologia (SWEDBERG, K. et al, 2005).

Como tal, a restante monografia diz respeito a este PN específico.

Como já foi referido o BNP é libertado pelos cardiomiócitos em resposta ao estiramento dos ventrículos por uma sobrecarga de pressão e volume (COWIE, M. R. et al, 2002).

Este PN deriva do seu precursor prepró-BNP que se encontra nos miócitos cardíacos. No interior do cardiomiócito, o prepró-BNP é clivado, sendo libertadas na circulação duas moléculas: uma fracção activa (BNP); e uma fracção inactiva (N-Terminal-proBNP – NT-proBNP) (SILVER, M. A. et al, 2004). Ambas podem ser doseadas no sangue. Vários estudos se fizeram sobre o NT-proBNP, sendo a sua importância atribuída ao facto de reflectir igualmente a resposta cardíaca ao aumento de pressão e volume, tendo uma semivida ainda maior do que o BNP, 60-120 minutos e 23 minutos respectivamente (FELKER, G. M. et al, 2006).

4.1. BNP no Serviço de Urgência em pacientes com dispneia aguda

O estudo de Maisel et al, publicado em 2002 no “The New England Journal of Medicine” (MAISEL A. S et al, 2002) é dos mais citados, inclusive pelas guidelines da Sociedade Europeia de Cardiologia. Neste estudo

prospectivo, participaram 1586 pacientes de 5 cidades dos EUA, uma de França e uma da Noruega, que se dirigiam à urgência tendo como principal sintoma dispneia aguda. Foram excluídos pacientes com menos de 18 anos, com angina instável ou com um quadro clínico óbvio de patologia que não fosse de insuficiência cardíaca (trauma ou tamponamento cardíaco por exemplo). A todos os pacientes que entraram no estudo foi realizada uma colheita para medição do BNP, não tendo sido os resultados revelados aos cardiologistas que trataram do diagnóstico dos pacientes. A população tinha como média de idade, 64 anos (+/- 17), sendo 56% do sexo masculino. Todos os doentes admitidos no estudo tinham à entrada sintomatologia de IC crónica. Contudo, em 49% não foi diagnosticada esta patologia; 5% dos doentes apresentavam história de disfunção do VE mas a sintomatologia não era devida a causa cardíaca, estando portanto num período sem exacerbação; os restantes 47% tiveram um diagnóstico final de IC crónica. Os diagnósticos foram confirmados com exames complementares de diagnóstico, nomeadamente, radiografia de tórax, ecocardiograma, cateterismo, angiografia. Para os pacientes com o diagnóstico de IC crónica os valores de BNP foram de 675 +/- 450 pg por mL, enquanto que para aqueles sem IC os valores foram de 110 +/- 225 pg por mL. No grupo que apresentava disfunção ventricular esquerda sem exacerbação os valores foram de 346 +/- 390 pg por mL. Os valores de BNP isolados mostraram-se mais precisos do que a história, exame objectivo ou outros exames complementares de diagnóstico no reconhecimento de IC crónica como causa de dispneia no serviço de urgência. Como tal, Maisel et al, concluem que é um método muito útil para estabelecer ou excluir o

diagnóstico de IC, demonstrando a importância deste marcador como método diagnóstico *per se*.

Logeart et al realizaram um estudo publicado também em 2002 (LOGEART, D. et al, 2002) para comparar a exactidão do ecocardiograma e da determinação do valor de BNP. Participaram 235 doentes que se dirigiram às urgências com dispneia aguda. Destes, foram incluídos no estudo 163. Setenta e dois foram excluídos por ter iniciado tratamentos duas horas antes da chegada à urgência ou porque o ecocardiograma não estava disponível no serviço de urgência. À entrada um teste de BNP foi realizado. Procedeu-se também à execução de um ecocardiograma na primeira hora de admissão. Os resultados foram ocultados aos dois cardiologistas e ao pneumologista que estabeleceram o diagnóstico. Cento e quinze pacientes foram diagnosticados com IC crónica. Neste grupo o valor do BNP foi de 1022 +/- 742 pg por mL, enquanto que no grupo sem este diagnóstico foi de 187 +/- 158 pg por mL. Valores acima de 300 pg por mL diagnosticaram correctamente a IC, contrastando com uma exactidão de 91% utilizando análise doppler do padrão de fluxo mitral. Contudo, neste estudo foi concluído que o valor diagnóstico do BNP é baixo entre valores de 80 e 300 pg por mL, bem como em pacientes com edema pulmonar, onde o ecocardiograma se mostra mais relevante, principalmente utilizando análise doppler do padrão de fluxo mitral.

Mueller et al publicaram vários estudos sobre esta temática, nomeadamente sobre o uso do BNP no diagnóstico de dispneia aguda, na sua avaliação e orientação. O estudo “B-Type Natriuretic Peptide for Acute Shortness of Breath Evaluation” (BASEL) demonstrou a grande exactidão com que o teste rápido do BNP diagnosticou se a causa da dispneia se tratava ou

não de IC, traduzindo-se esta acurácia numa redução de hospitalizações, uso da Unidade de Cuidados Intensivos e início do plano terapêutico (MUELLER, C. et al, 2004). Este estudo foi realizado de forma prospectiva, randomizada, controlada e cego simples, no departamento de urgência do Hospital Universitário de Basel na Suíça. Foram observados 665 pacientes que se apresentaram na urgência com dispneia aguda sem causa traumática evidente. Essa observação ficou a cargo de um interno em Medicina Interna e de um especialista em Medicina Interna. Foram excluídos da amostra aqueles com doença renal severa, choque cardiogénico ou que necessitaram de ser transferidos para outro hospital. A amostra ficou então com 452 pacientes. De forma randomizada, foram seleccionados por computador 225 pacientes para serem sujeitos ao teste rápido de BNP (grupo 1) e 227 para serem avaliados segundo os procedimentos clínicos clássicos (grupo 2, de controlo). No grupo em que se procedeu ao teste de BNP as decisões clínicas não foram só baseadas no resultado deste teste, mas sim enquadradas com as informações colhidas pelos médicos, bem como as suas impressões. A IC foi o diagnóstico final em 45% do grupo do BNP e 51% no grupo de controlo. Doença pulmonar obstrutiva exacerbada foi um diagnóstico mais comum no grupo do BNP (23%) do que no segundo grupo (11%). Este resultado confirma dados recentes que demonstram que as doenças pulmonares obstrutivas exacerbadas são muitas vezes mal diagnosticadas na urgência e classificadas como IC, por exemplo (INCALZI, R. A. et al, 2002). Os valores de readmissão e mortalidade nos 30 dias seguintes após a alta do hospital foram baixos em ambos os grupos. A taxa de mortalidade nos 30 dias seguintes foi de 10% no grupo 1 e 12% no grupo 2. Talvez os dados mais relevantes foram os obtidos com o tempo até ao

início da terapêutica adequada e com as notas de alta. Em relação à instituição de terapêutica adequada, no grupo 1 demoraram 63 minutos, enquanto que no segundo grupo demoraram 90 minutos. O valor médio de tempo até à alta hospitalar foi de 8 dias no grupo do BNP e 11 dias no grupo de controlo, o que se traduziu em poupança de custos no primeiro grupo. Treze pacientes do grupo 1 e 21 do grupo 2 faleceram no hospital. A necessidade de transferir os doentes para Unidades de Cuidados Intensivos foi de 15 e 24% nos grupos 1 e 2, respectivamente. Mueller et al, concluem que, juntamente com outras informações clínicas, a medição rápida dos níveis de BNP no serviço de urgência melhora o tratamento dos pacientes com dispneia aguda, reduz o tempo até à alta hospitalar, reduzindo os custos do tratamento. Na conclusão do estudo, afirmam mesmo que estes achados, juntamente com outros estudos, suportam a inclusão deste teste nas guidelines da Sociedade Europeia de Cardiologia. Este estudo destaca-se do de Logeart et al, citado anteriormente, ao conjugar as informações clínicas com os dados obtidos na medição do BNP e não nos seus valores *per se*, chegando a resultados mais satisfatórios.

Mueller et al, também realizaram um estudo sobre o BNP e o amino terminal proBNP (NT-proBNP) no diagnóstico de urgência de IC (MUELLER, T. et al, 2005). Para além da sua eficácia no diagnóstico, neste estudo tentaram também comparar o BNP e a sua fracção inactiva, e comprovar se factores como idade, sexo e função renal, alteram as suas concentrações no sangue. Dos 293 pacientes com dispneia, 139 tinham como causa subjacente IC. Destes, 137 realizaram medições do BNP e do NT-proBNP dentro do tempo estabelecido e entraram então no posterior estudo. Dos pacientes sem IC

diagnosticada, 114 efectuaram as mesmas medições. Das 251 pessoas a que foram realizadas medições dos PN (137 com diagnóstico de IC e 114 tendo como causa da dispneia outra patologia), 194 foram bem diagnosticadas pelos dois testes, havendo 26 classificações erradas: 14 foram bem classificadas pelo BNP, mas incorrectamente pelo NT-proBNP e o contrário ocorreu em 17 casos. Com este estudo, Mueller et al concluíram, que estes testes são uma mais valia para a triagem de causa de dispneia, não havendo diferenças significativas entre os dois testes. Conclui também que factores como idade, sexo ou função renal não afectam os valores obtidos. Contudo, neste estudo foram excluídas pessoas com doença renal terminal ou que se encontrassem a fazer diálise e o número de mulheres foi significativamente menor do que o dos homens, sendo de 128 homens e 9 mulheres no grupo com IC e 106 homens e 8 mulheres no grupo sem o diagnóstico desta patologia. Esta invariabilidade dos valores dos PN em função de determinadas variáveis foi já rebatida em outros estudos que demonstram a sua importância nos resultados dos testes de medição dos PN. Podemos citar o estudo randomizado “Plasma Brain Natriuretic Peptide Concentration: impact of age and gender”, publicado em 2002 (REDFIELD, M. M. et al, 2002), que conclui que o valor de BNP aumenta com a idade e são mais elevados nas mulheres. Este estudo foi realizado em 767 pessoas sem doença cardiovascular ou alteração estrutural cardíaca detectável. Como as variações deste peptídeo são significativas, devem ser tidas em conta na interpretação do seu doseamento. Contudo, em nenhum dos estudos lidos se contesta a importância desta medição, mas só discutem se os valores devem ou não ser adaptados consoante a idade, género ou patologias concomitantes, como a insuficiência renal.

Maisel e a sua equipa mantiveram-se dedicados a esta temática e em 2004 voltaram a publicar outro estudo no âmbito da decisão rápida de diagnóstico no serviço de urgência em pacientes com dispneia aguda. O estudo REDHOT (Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial) (MAISEL, A. et al, 2004) demonstra a discrepância que existe entre a severidade da IC crónica percebida pelos médicos do serviço de urgência e a detectada pelo doseamento do BNP. Referem que os valores de BNP ajudam-nos a prever a evolução do quadro clínico, auxiliando-nos na decisão de internamento do paciente descompensado. Sugerem também que estes doseamentos podem ser utilizados para além do diagnóstico e prognóstico de IC crónica, na monitorização da terapêutica. Vários artigos foram publicados sobre esta temática. Contudo não serão debatidos nesta dissertação.

Januzzi et al, em 2005 (JANUZZI J. L. et al, 2005) levou a cabo o estudo PRIDE, “The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department”. Este estudo prospectivo incidiu sobre 600 pacientes com dispneia aguda que recorreram ao serviço de urgência. Valores superiores a 450 pg por mL em pacientes com menos de 50 anos e superiores a 900 pg por mL em pacientes com menos de 50 anos foram altamente sensíveis e específicos para o diagnóstico de IC crónica. A história clínica juntamente com o doseamento do NT-proBNP mostraram-se muito mais precisos no diagnóstico do que qualquer uma das variáveis isolada, sendo destas a história a que conduz a maior erros de diagnóstico quando tida como factor independente. Estes dados reforçam os já existentes e debatidos sobre o BNP, mostrando a importância que esta família de peptídeos tem no diagnóstico de IC crónica no serviço de urgência.

Como podemos verificar com todos estes estudos, a importância do BNP e do pró-BNP, é indiscutível. Nem todos os estudos comprovam a sua importância *per se*, mas conjugados com os dados da história clínica revelam uma enorme acurácia. Ainda não há consenso quanto aos valores a partir dos quais podemos falar em IC, mas podemos aferir que valores baixos destes peptídeos em pacientes com dispneia aguda permitem-nos afirmar que a IC é muito pouco provável e valores elevados que ela é quase certa (FELKER, G. M. et al, 2006). Valores intermédios são mais duvidosos e podem ter que ser esclarecidos com mais investigação. Os valores para o BNP e o seu precursor são diferentes, contudo neste trabalho não me debruçarei sobre os valores de referência, uma vez que ainda não há consenso e mesmo a guideline da Sociedade Europeia de Cardiologia só refere valores altos ou baixos, não objectivando valores.

4.2 Outras utilizações do BNP

Em artigos recentes, a utilização dos PN fora do serviço de urgência tem sido discutida. A aplicação do BNP e do NT-proBNP na avaliação de pacientes com suspeita de IC, na referenciação de pacientes dos cuidados primários para o hospital, na estratificação do risco em pacientes com IC já diagnosticada e também na estratificação do risco em doenças coronárias estáveis e na hipertensão pulmonar é suportada por vários estudos publicados (MAEDER, M. T. et al, 2008). Têm também um papel importante no prognóstico (DOUST, J.

A. et al, 2005) e na monitorização terapêutica (GALLEGOS, P. J. et al, 2008) da IC crónica como já foi referido anteriormente.

4.2.1 BNP nos Cuidados de Saúde Primários

No estudo EPICA (Epidemiologia da Insuficiência Cardíaca e Aprendizagem) já apresentado (CEIA F. et al, 2002), realizado com base em dados recolhidos nos Centros de Saúde, a IC é muito prevalente na população idosa que frequenta os Centros de Saúde do nosso país. Com esta elevada prevalência percebe-se a importância em diagnosticar correctamente esta patologia, tarefa muitas vezes dificultada pelo facto dos sintomas e sinais apresentados pelos pacientes do Centro de Saúde serem menos graves do que os apresentados pelos pacientes que recorrem ao hospital e muitas vezes inespecíficos. Segundo o artigo publicado em 2004 “Epidemiology of heart failure in mainland Portugal: new data from EPICA study” (CEIA F. et al, 2004), prolongando o estudo EPICA, as mulheres mais velhas e obesas são as mais subdiagnosticadas e medicadas incorrectamente.

Com esta dificuldade em diagnosticar a IC crónica em estadios menos avançados ou com clínica menos evidente, poder-se-ia apostar no uso do doseamento do BNP nos Centros de Saúde. As guidelines da Sociedade Europeia de Cardiologia referem a mais valia do doseamento do BNP e do NT-pro-BNP nos Cuidados de Saúde Primários, servindo de despiste de IC, reduzindo deste modo os custos em outros exames, tais como ecocardiogramas. Ao sujeitar os pacientes com clínica compatível com IC a

este teste, podemos diagnosticar cada vez mais precocemente esta patologia e instituir a terapêutica correcta atempadamente, reduzindo a morbilidade e mortalidade a ela associadas, fazendo uma correcta referenciação para os Cuidados de Saúde Secundários.

CONCLUSÃO

A importância do BNP no diagnóstico de IC no serviço de urgência é evidente após a análise de vários estudos e meta-análises sobre o assunto. Em conjunto com a clínica, este teste é uma forma rápida de perceber se estamos ou não perante uma dispneia tendo como causa IC. Ao procedermos a este teste, de forma rápida, estamos a melhorar o serviço prestado ao doente, encurtando o tempo até à instituição do tratamento adequado e diminuindo o tempo de internamento. Comparando com a utilização do ecocardiograma ou outros exames complementares de diagnóstico mais caros, esta análise é uma mais valia para decisões rápidas no serviço de urgência, uma vez que estes exames estão muitas vezes indisponíveis. Todos os estudos deixam claro, que uma boa história clínica e um teste rápido ao BNP são a melhor escolha para avaliação de pacientes com dispneia que se apresentam no serviço de urgência.

Quanto a outras aplicações, temática ainda a ser também estudada, é clara a sua importância nos Cuidados de Saúde Primários, sendo recomendado o seu uso pela Sociedade Europeia de Cardiologia no diagnóstico diferencial de patologia cardíaca. Ao apostarmos neste teste nos Centros de Saúde, poderemos diagnosticar precocemente casos de IC e deste modo controlar a evolução da doença, medicando-a correctamente em estadios menos graves.

Podemos então concluir, que quer no Centro de Saúde, quer no hospital, o BNP é muito útil para uma triagem rápida, dando ao clínico informação se está ou não presente um caso IC.

Em relação NT-proBNP, parece igualmente útil a sua aplicação, partilhando as vantagens do BNP.

Mais estudos são no entanto necessários para consenso sobre valores de BNP, e sobre a sua alteração perante variáveis como idade, sexo ou comorbilidades.

BIBLIOGRAFIA

ANAND-SRIVASTAVA, M. B. 2005. Natriuretic peptide receptor-C signaling and regulation. *Peptides*, **26**(6): pp.1044-1059

CEIA, F. et al. 2002. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *European Journal of Heart Failure*, **4**(4): pp.531-539

CEIA, F. et al. 2004. Epidemiology of heart failure in mainland Portugal: new data from the EPICA study. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, **23**(3), pp.15-22

CEIA, F. et al. 2005. Epidemiology of heart failure in primary care in Madeira: the EPICA-RAM study. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, **24**(2), pp.173-189

CLARK, A. L. et al. 2006. Origin of symptoms in chronic heart failure. *Heart*, **92**(1): pp.12-16

COWIE, M. R. et al. 2002. BNP and Congestive Heart Failure. *Progress in Cardiovascular diseases*, **44**(4): pp.293-321

SEGOVIA, C. J. et al. 2004. Heart Failure: Etiology and Approach to Diagnosis. *Revista Española de Cardiologia*, **57**(3): pp.250-259

DAVENPORT, C. et al. 2006. Assessing the diagnostic test accuracy of natriuretic peptides and ECG in the diagnosis of left ventricular systolic

dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of General Practice*, **56**(522): pp.48-56

DAVIES, M. K. et al. 2001. Prevalence of left ventricular systolic dysfunction and heart failure in the general population: main findings from the ECHOES (echocardiographic heart of England screening) study. *Lancet*, **358**: pp.439-445

DEBOLD, A. J. et al. 1981. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sciences*, **28**(1): pp.89-94

DOUST, J. A. et al. 2005. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *British Medical Journal*, **330**(7492): p.625

FELKER, G. M. et al. 2006. Natriuretic peptides in the diagnosis and management of heart failure. *Canadian Medical Association Journal*, **175**(6): pp.611-617

FUAT, A. et al. 2006. The diagnostic accuracy and utility of B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *The British Journal of General Practice*, **56**(526); pp.327-333

FUSTER, V. et al. 2001. 10ed. *Hurt's, the heart*. McGraw Hill

GALLEGOS, P. J. et al. 2008. Serial monitoring of brain natriuretic peptide concentrations for drug therapy management in patients with chronic heart failure. *Pharmacotherapy*, **28**(3); pp.343-355

HARRISON, A. et al. 2002. B-type natriuretic peptide (BNP) predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Annals of Emergency Medicine.*, **39**: pp.131–138

hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients

HO, K. K. et al. 1993. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. *Journal of the American College of Cardiology*, **22**: 6A-13A

HOBBS, F. D. R. et al. 2002. Reliability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide assay in diagnosis of heart failure: cohort study in representative and high risk community populations. *British Medical Journal*, **324**(7352): p.1498

INCALZI, R. A. et al 2002. Exacerbated chronic obstructive pulmonary disease: a frequently unrecognized condition. *Journal of Internal Medicine*, **252**(2): pp.48-55

JANUZZI, J. L. et al. 2005. The N-Terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency department (PRIDE) study. *Journal of the American College of Cardiology*, **95**(8): pp. 948-954

KASPER, D. L. et al. 2006. *Internal Medicine, Harrison*. McGraw Hill

KOGLIN, J. et al. 2001. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure, *Journal of the American College of Cardiology* **38**(7): pp.1934-1941

KORENSTEIN, D. et al. 2007. The utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in the emergency department: a systematic review. *BMC Emergency Medicine*, 7:6

KRAUSSER, D. G. et al. 2006. Neither race or gender influences the usefulness of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide testing in dyspneic subjects: a proBNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) substudy. *Journal of Cardiac Failure*, **12**(6): pp.452-457

LOGEART, D. et al. 2002. Comparative value of Doppler Echocardiography and B-type Natriuretic Peptide Assay in the etiologic diagnosis of acute dyspnea. *Journal of the American College of Cardiology*, **40**(10): pp.1794-1800

LUNA, A. B. 1999. *Cardiology Clinical Medicine series* McGraw Hill

MAEDER, M. T. et al. 2008. Use of B-type natriuretic peptide outside of the emergency department. *International Journal of Medicine*,

MAISEL, A. S. et al. 2002. Rapid measurement of B-type Natriuretic Peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *The New England Journal of Medicine*, **347**(3): pp.161-170

MAISEL, A. S. et al. 2004. Primary results of the Rapide Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT), a multicenter study of B-type Natriuretic Peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *Journal of the American College of Cardiology*, **44**(6): pp.1328-1333;

MUELLER C. et al. 2004. Use of B-type Natriuretic Peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *The New England Journal of Medicine*, **350**(7): pp.647-654.

MUELLER, T. et al. 2005. Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure, *Heart*, **91**(5); pp.606-612

PIEPOLI M. et al. 1996. Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure: effects of physical training. *Circulation*, **93**(5): pp.940-952

POTTER, L. R. et al. 2006. Natriuretic peptides, their receptors, and guanosine monophosphato-depend signalling functions. *Endocrine Reviews*, **27**(1): pp.47-72

REDFIELD, M. M et al. 2002. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *Journal of the American College of Cardiology*, **40**; pp.976-982

SHARE, L. et al. 1999. *Hormones and the hearth in health and disease*. Humana Press

SILVER, M. A. et al. 2004. BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congestive Heart Failure*, **10**(5)volIII: pp.1-30

SPINAROVA, L. et al . 2007. Neurohumoral changes in chronic heart failure. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, **151**(2): pp.201-207

SWEDBERG, K. et al. 2005. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005). *European Heart Journal*, **26**(22): pp.2472

TSUTAMOTO, T. et al. 2007. Direct comparison of transcardiac increase in brain natriuretic peptide (BNP) and N-Terminal ProBNP and prognosis in patients with chronic heart failure. *Circulation Journal*, **71**(12): pp.1873-1878

WITTE, K. K. et al. 2007. Why does chronic heart failure cause breathlessness and fatigue? *Progress in Cardiovascular Diseases*, **49**(5): pp.366-84

WOODARD, G. E. et al . 2002. Dendroaspis natriuretic peptide-like immunoreactivity and its regulation in rat aortic vascular smooth muscle. *Peptides*, **23**: pp23-29

WOODARD, G. E. et al. 2007. Recent advances in natriuretic peptide research. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **11**(6): pp.1263-1271

ZETHELIUS, B. et al. 2008. Use of Multiple Biomarkers to Improve the Prediction of Death from Cardiovascular Causes. *The New England Journal of Medicine*, **358**(20): pp.2107-2116

