



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Faculdade de Ciências da Saúde

**Utilização do Péptido Natriurético Tipo B
no Serviço de Urgência
Estudo da aplicação na prática clínica**

Adelino Manuel Granja Jesus Costa

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(Ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Miguel Castelo Branco

Co-orientador: Dr. Emanuel Correia

Covilhã, Junho de 2015

Agradecimentos

Agradeço a todas as pessoas e instituições cuja ajuda foi imprescindível à realização deste trabalho, particularmente:

Ao Dr. Emanuel Correia (Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar Tondela-Viseu).

Ao Professor Doutor Miguel Castelo Branco (Professor da Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior).

Ao Dr. José Miguel Ribeiro (Serviço de Patologia Clínica, Centro Hospitalar Tondela-Viseu).

À Dr.^a Marisa Silva (Gabinete de Gestão da Qualidade, Centro Hospitalar Cova da Beira).

À Professora Doutora Anabela Almeida (Professora da Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior).

Ao Professor Doutor Pedro Monteiro.

Ao Dr. Humberto Rocha.

Aos Médicos e outros profissionais do Serviço de Cardiologia do Centro Hospitalar Tondela-Viseu.

Ao Centro Hospitalar Tondela-Viseu.

Aos meus Pais e Irmã por toda a ajuda, motivação e compreensão que me dedicaram, muito obrigado!

A todos quantos me ajudaram e, por lapso de memória, não refiro nestes agradecimentos.

Muito obrigado a todos!

Esta dissertação é a todos dedicada.

Adelino Costa

Resumo

Introdução. O péptido natriurético tipo B é um biomarcador recomendado e disseminado para abordagem diagnóstica e prognóstica de doentes suspeitos de insuficiência cardíaca aguda no serviço de urgência, importando conhecer a sua real aplicação clínica.

Objetivos. Estudar a pertinência da prescrição, precisão diagnóstica e valor prognóstico do péptido natriurético tipo B na prática clínica do serviço de urgência.

Materiais e métodos. Realizou-se um estudo retrospectivo longitudinal de 463 casos consecutivos admitidos num serviço de urgência hospitalar. Analisaram-se: a pertinência da prescrição face à história e manifestações clínicas, probabilidade diagnóstica (derivada dos critérios de Boston) e diagnóstico médico de insuficiência cardíaca; as estatísticas de precisão diagnóstica face à probabilidade clínica e diagnóstico médico de insuficiência cardíaca; o valor prognóstico face aos eventos adversos imediatos e uma análise de sobrevivência para eventos adversos até 1 ano.

Resultados e discussão. Em 52,5% de casos com prescrição do péptido natriurético tipo B observou-se elevada probabilidade clínica diagnóstica de insuficiência cardíaca aguda, diminuindo a pertinência dessas prescrições. Nos 27,6% de casos com diagnósticos clinicamente incertos, logo maior pertinência na prescrição, as diferenças neste biomarcador foram menores, prejudicando a sua utilidade clínica. Essas diferenças são maiores nos casos de maior probabilidade clínica do diagnóstico, associando-se a diagnósticos mais precisos em 19,9% de casos. As estatísticas de precisão diagnóstica do péptido natriurético tipo B face ao diagnóstico médico de insuficiência cardíaca aguda foram superiores às relativas à probabilidade clínica desse diagnóstico, porém inferiores ao reportado na literatura. Doseamentos superiores a 400pg/mL associaram-se significativamente ao diagnóstico de insuficiência cardíaca aguda e riscos de reinternamento ou morte respetivamente até 6 e 11 vezes superiores aos daqueles com valores menores. O risco de eventos adversos (sobretudo devidos a insuficiência cardíaca) foi maior em doentes com péptido natriurético mais elevado.

Conclusões. Uma importante redução na prescrição de péptido natriurético é possível com uma abordagem clínica criteriosa. A utilização do BNP associa-se a maior precisão diagnóstica da insuficiência cardíaca e fornece relevante informação prognóstica. O limiar de 400pg/mL associa-se significativamente ao diagnóstico e prognóstico desta doença.

Palavras-chave

Péptido natriurético tipo B; insuficiência cardíaca; diagnóstico; prognóstico; serviço de urgência.

Abstract

Introduction. B-type natriuretic peptide is a biomarker recommended and disseminated for the diagnostic and prognostic management of acute heart failure suspected patients in the emergency department, being important to know its real clinical application.

Objectives. To study the pertinence of prescription, diagnostic precision and prognostic value of B-type natriuretic peptide in the emergency department clinical practice.

Materials and methods. A retrospective longitudinal study was performed in 463 consecutive cases admitted to a hospital emergency department. Analysis were performed of the prescription's pertinence relative to the clinical history and manifestations, diagnostic probability (derived from Boston criteria) and medical diagnosis of heart failure; the diagnostic precision statistics relative to the clinical probability and medical diagnosis of heart failure; the prognostic value relative to the immediate adverse events and a survival analysis of adverse events up to 1 year.

Results and discussion. In 52.5% of cases with prescription of B-type natriuretic peptide a high clinical diagnostic probability of acute heart failure, reducing the pertinence of those prescriptions. In 27.6% of cases with uncertain clinical diagnosis, hence greater pertinence of prescription, the differences in the biomarker were small, reducing its clinical utility. Those differences were greater in cases with higher clinical probability of diagnosis, associating with 19.9% more precise diagnosis. The diagnostic precision statistics of B-type natriuretic peptide relative to the medical diagnosis of acute heart failure were better than those relative to the clinical probability of that diagnosis, however inferior to the reported from literature. Values higher than 400pg/mL significantly associated with the diagnosis of acute heart failure and rehospitalization or death risks respectively up to 6 and 11 times higher than those with lower values. The risk of adverse events (principally caused by heart failure) was greater in patients with higher natriuretic peptide.

Conclusions. An important reduction of B-type natriuretic peptide prescription is possible with a careful clinical approach. Its use associates with better diagnostic precision relative to heart failure and supplies relevant prognostic information. 400pg/mL cutoff is relevant for the diagnosis and prognosis of this disease.

Keywords

B-type natriuretic peptide; heart failure; diagnostic; prognostic; emergency department.

Índice

Agradecimentos	iii
Resumo	v
Palavras-chave	v
Abstract	vii
Keywords	vii
Índice	ix
Lista de Gráficos	xi
Lista de Tabelas	xiii
Lista de Acrónimos	xv
1 Introdução	1
1.1 Objetivos do estudo	2
2 Materiais e métodos	3
2.1 Desenho do estudo, População e Amostragem	3
2.2 Variáveis de Estudo	3
2.3 Variáveis de Confusão	5
2.4 Autorização, Consentimento Ético e Recolha dos Dados	5
2.5 Análise Estatística dos Resultados	5
2.5.1 Pertinência da Prescrição do BNP na Prática Clínica do SU	6
2.5.2 Precisão Diagnóstica do BNP na Prática Clínica do SU	6
2.5.3 Valor Prognóstico do BNP na Prática Clínica do SU	6
2.6 Fatores de Enviesamento	7
3 Resultados	8
3.1 Caracterização da Amostra	8
3.2 Pertinência da Prescrição do BNP na Prática Clínica do SU	8
3.3 Precisão Diagnóstica do BNP na Prática Clínica do SU	10
3.4 Valor Prognóstico do BNP na Prática Clínica do SU	12
4 Discussão	16
4.1 Pertinência da Prescrição do BNP na Prática Clínica do SU	16
4.2 Precisão Diagnóstica do BNP na Prática Clínica do SU	18
4.3 Valor Prognóstico do BNP na Prática Clínica do SU	20
4.4 Limitações	22
5 Conclusões e Perspetivas Futuras	23
Bibliografia	24
Anexo	27

Lista de Gráficos

Gráfico 1 - NYHA: frequências e concentrações de BNP	9
Gráfico 2 - Diagnósticos primários na alta: frequências e concentrações de BNP	10
Gráfico 3 - Curvas ROC relacionando BNP com diagnósticos CB e médicos	11
Gráfico 4 - Curvas Kaplan-Meier para eventos adversos	14

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Antecedentes médicos, manifestações clínicas e radiológicas	8
Tabela 2 - Diagnósticos médicos e CB de ICa (tabela de contingência)	10
Tabela 3 - Precisão diagnóstica do BNP para os limiares estudados	11
Tabela 4 - Tratamento diurético, internamento e morte no episódio-índice	12
Tabela 5 - Eventos adversos: diferenças de BNP e análise ROC	13
Tabela 6 - Readmissão urgente por IC: análise de sobrevivência e razões de risco	14
Tabela 7 - Reinternamento urgente por IC: análise de sobrevivência e razões de risco	15
Tabela 8 - Morte por IC: análise de sobrevivência e razões de risco	15
Tabela 9 - Morte por TC: análise de sobrevivência e razões de risco	15

Lista de Acrónimos

95% CI	Intervalo de confiança de 95%
ARA	Antagonista dos recetores da angiotensina II
AUROC	Área sob a curva ROC
BNP	Péptido natriurético tipo B
CB	Crítérios de Boston para diagnóstico de insuficiência cardíaca
CHTV	Centro Hospitalar Tondela-Viseu
DOR	Razão de chances diagnóstica
DPC	Doença pulmonar crónica
DRC	Doença renal crónica
FC	Frequência cardíaca
HR	Razão de risco
HTA	Hipertensão arterial sistémica
IC	Insuficiência cardíaca
ICa	Insuficiência cardíaca aguda/descompensada
ICD	Insuficiência cardíaca direita
ICE	Insuficiência cardíaca esquerda
IECA	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
NLR	Razão de verosimilhança (<i>likelihood ratio</i>) negativa
NPA	Percentagem de concordância negativa
NPV	Valor preditivo negativo
NYHA	Classificação <i>New York Heart Association</i>
PLR	Razão de verosimilhança (<i>likelihood ratio</i>) positiva
PPA	Percentagem de concordância positiva
PPV	Valor preditivo positivo
PVJ	Pressão venosa jugular
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>
SD	Desvio padrão
SE	Erro padrão
SN	Sensibilidade
SP	Especificidade
SU	Serviço de urgência
TC	Todas as causas
TPE	Tempo-para-evento

1. Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) aguda ou descompensada (ICa) é o aparecimento *de novo* ou agravamento das manifestações da IC, requerendo tratamento urgente (1). É das principais causas de morbidade, incapacidade e mortalidade nos países desenvolvidos, com elevados custos pessoais e sociais (1-5). Por estas razões a sua correta e rápida abordagem é essencial e os biomarcadores são auxiliares importantes.

O péptido natriurético tipo B (BNP) é uma hormona segregada na corrente sanguínea pelos miócitos cardíacos em resposta à sobrecarga volémica, *stress* hemodinâmico, hipertrofia e lesão miocárdica, provocando relaxamento miocárdico, vasodilatação, diurese e natriurese e reduzindo a fibrose miocárdica, a atividade do eixo renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático (2, 6). Desde a descoberta em 1988, tem sido amplamente estudado e foi identificada a sua utilidade diagnóstica e prognóstica na IC.

A exclusão diagnóstica de IC é a principal indicação do BNP, com limiar (*cutoff*) nos 100pg/mL para a ICa, enquanto a sua validade para confirmação desta doença é controversa, alguns autores sugerindo valores superiores a 400 ou 500pg/mL como favoráveis à presença de ICa (3-5, 7-9).

O BNP deve ser interpretado conjuntamente com a clínica e outros exames durante o processo diagnóstico, porém alguns autores defendem que a sua precisão diagnóstica supera o juízo clínico, sobretudo no diagnóstico incerto (4, 10). O conhecimento da concentração de BNP ajuda a dirigir a investigação diagnóstica da ICa, que é frequentemente difícil, não existindo um *gold standard* e baseando-se em achados semiológicos, laboratoriais e imagiológicos inespecíficos, pouco sensíveis ou difíceis de obter em tempo útil (2, 3, 8). Um diagnóstico célere permite a instituição de tratamento precoce que pode alterar o curso da doença e melhorar o prognóstico (7, 8, 11).

O BNP revelou-se um preditor independente dos eventos adversos da IC, sugerindo alguns autores que o valor prognóstico é maior quanto mais tardia é a análise, sobretudo após tratamento ou na alta, possuindo a variação da concentração maior valor prognóstico que os valores absolutos (4, 8, 11, 12). Por isso, alguns autores sugerem que o BNP deve ser medido na admissão, durante o tratamento e na alta (8, 10-12).

A terapêutica orientada por BNP tem sido proposta como alternativa à terapêutica convencional, já que a sua concentração diminui com o tratamento bem-sucedido, alvejando-se níveis inferiores ao limiar de exclusão da doença aguda (8, 13). Outras aplicações em estudo incluem rastreio e monitorização ambulatória da IC, a predição de risco, complicações e prognóstico das doenças e cirurgias cardiovasculares e valvulares e a monitorização da cardiotoxicidade quimioterápica (8).

Têm-se investigado outros péptidos natriuréticos revelando utilidade clínica equiparável ao BNP, mas sem vantagens relevantes (2, 5, 8, 10).

Face às suas mais-valias a análise de BNP tornou-se um instrumento comum na prática clínica urgente. Este estudo propõe-se estudar a pertinência dessa utilização e as suas mais-valias.

1.1. Objetivos do estudo

São objetivos desta dissertação estudar:

- 1. A pertinência da prescrição do BNP na prática clínica do serviço de urgência (SU).**
- 2. A precisão diagnóstica do BNP na prática clínica do SU.**
- 3. O valor prognóstico do BNP na prática clínica do SU.**

2. Materiais e métodos

2.1. Desenho do estudo, população e amostragem

Seguiram-se orientações internacionais sobre estudos de biomarcadores diagnósticos e prognósticos, com as necessárias adaptações ao estudo realizado (14-17).

Realizou-se um estudo retrospectivo observacional longitudinal, constituindo-se a população estudada dos doentes maiores de 18 anos, de ambos os sexos, assistidos no SU do Centro Hospitalar Tondela-Viseu (CHTV) a quem foi solicitada análise da concentração plasmática de BNP.

Procedeu-se a amostragem por conveniência consecutiva de todos os doentes com os critérios de inclusão para a população cujo episódio em que se doseou o BNP (episódio-índice) ocorreu de 1 de outubro a 31 de dezembro de 2013.

Excluíram-se os casos respeitantes a novas vindas ao SU de doentes já incluídos (preservando a independência das observações), os casos com registos insuficientes para colher os dados e as perdas para seguimento conhecidas.

2.2. Variáveis de estudo

Predefiniram-se com a maior precisão possível critérios de interpretação dos registos médicos pelo investigador, visando diminuir o risco de enviesamento associado.

BNP. Considerou-se o valor da primeira, maioritariamente única, medição da concentração plasmática de BNP na admissão ao SU. O equipamento de análise de BNP empregado no CHTV é o *ADVIA Centaur BNP* (© *Siemens Diagnostics*), um imunoensaio automatizado de quimiluminescência direta e o seu valor é reportado em pg/mL. As referências neste texto à análise de BNP e respetivas estatísticas são referências a este valor.

Variáveis demográficas e antecedentes médicos:

- a) Idade, género.
- b) Antecedentes de doenças mais frequentemente associadas a descompensação da BNP ou da IC: IC esquerda (ICE) e direita (ICD) (incluindo hipertensão pulmonar), doença coronária, miocardiopatia, doença valvular, taquiarritmias, hipertensão arterial sistémica (HTA), doença renal crónica (DRC), doença pulmonar crónica (DPC), diabetes mellitus, obesidade, síndromes de hipoventilação-obesidade (SHO).
- c) Medicação habitual usada no tratamento da IC (diuréticos, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARA) e betabloqueantes) e tratamentos regulares de diálise.

Manifestações clínicas e radiológicas. Coligiu-se, sempre que possível, a descrição registada previamente à prescrição de BNP e, por economia de texto, reportam-se as mais pertinentes ao estudo.

Da história do doente colheram-se: dispneia em repouso, para pequenos esforços e para esforços moderados (incluindo referência a dispneia sem outro descritor), ortopneia e dispneia paroxística noturna.

Do exame objetivo colheram-se:

- a) Terceiro som cardíaco.
- b) Sibilos.
- c) Crepitações: *basais* se descritas crepitações, ferveores ou ralas basais uni ou bilaterais e *difusas* se mais dispersas.
- d) Frequência cardíaca (FC) se entre 91-110 bpm ou superior a 110 bpm.
- e) Pressão venosa jugular (PVJ). Como nunca foi descrita optou-se por adaptar os critérios de classificação prevenindo a subclassificação, dividindo-se em dois graus:
 1. Se descritos edemas moderados (ou outros descritores de gravidade exceto os descritos na alínea seguinte), edemas com godet 2-3/5, ou edemas supramaleolares até ao joelho.
 2. Se descrita turgescência venosa jugular, refluxo hepatojugular, edemas “exuberantes”, edemas dos membros inferiores acima do joelho ou com godet maior que 3/5, edemas do abdómen, genitais ou ascite, ou anasarca.

Da interpretação da radiografia torácica retiraram-se (o investigador analisou 73 radiografias por descrição insuficiente ou dúbia nos registos):

- a) Edema pulmonar alveolar se descrito edema ou infiltrado alveolar, alvéolo-intersticial ou algodono.
- b) Edema pulmonar intersticial se descrito edema, infiltrado ou reforço intersticial ou broncovascular.
- c) Derrame pleural bilateral se descrito derrame pleural bilateral ou outra descrição sugestiva.
- d) Índice cardiotorácico superior a 0,5, se descrito ICT maior que 0,5, aumentado, cardiomegalia ou outro descritor sugestivo (p.e. aumento da sombra cardíaca ou *cor bovis*).
- e) Cefalização vascular pulmonar (se descrita explicitamente).
- f) Edemas, dor torácica e tosse: independentemente da gravidade ou qualidade.

NYHA. Calculada classe NYHA, conforme descrito em McMurray et al (3), independentemente da causa de dispneia ou cansaço.

Diagnósticos. Os diagnósticos registados pelos médicos na alta do episódio principal (adiante referidos *diagnósticos médicos*) por todas as causas (TC) (os principais diagnósticos, agrupados em 5 categorias: IC, outra doença cardíaca, doença pulmonar, doença renal e outra doença), ICa (se ICa primária ou secundária) e múltiplas morbilidades (≥ 2 diagnósticos simultaneamente descompensados).

Eventos adversos. Colheram-se variáveis de terapêutica diurética (e respetiva dose) ou dialítica, necessidade de internamento urgente e sua duração, mortes no episódio-índice

por TC e por IC e, posteriores ao episódio-índice, readmissão e reinternamento urgentes e morte por TC e por IC (para cada caso reporta-se o primeiro evento de cada tipo).

2.3. Variáveis de confusão

Além da IC, o BNP plasmático eleva-se com a idade, outras doenças e intervenções cardíacas, hipertensão pulmonar, pneumonia severa, SHO, insuficiência renal, anemia, sépsis, queimaduras graves, doença crítica e tóxicos e relaciona-se inversamente com índice de massa corporal (4, 7, 8, 18). A repercussão destas variáveis no estudo é difícil de controlar, face à própria natureza do mesmo. No estudo prognóstico ajustou-se a razão de risco (*hazard ratio*, HR) associada à BNP a potenciais variáveis de confusão.

2.4. Autorização, consentimento ético e recolha dos dados

Obeve-se autorização do Conselho de Administração e da Comissão de Ética do CHTV, cumprindo-se as normas legais e deontológicas respeitantes à aquisição, tratamento, guarda e confidencialidade dos dados colhidos dos processos clínicos dos participantes, nomeadamente o constante na Declaração de Helsínquia.

A recolha dos dados decorreu entre fins de dezembro de 2014 e fevereiro de 2015. Solicitou-se ao serviço de Patologia Clínica do CHTV uma lista dos doentes cumprindo os critérios definidos, dela retirando-se número de processo clínico e valor de BNP. Os restantes dados colheram-se dos processos clínicos referentes ao episódio-índice e eventos adversos.

2.5. Análise estatística dos resultados

Recorreu-se às aplicações *IBM SPSS Statistics version 22* (IBM Corporation e outro(s) 1989, 2013) e *MedCalc Statistical Software version 15* (MedCalc Software bvba, 2015).

A normalidade da distribuição das variáveis contínuas testou-se pelo método Kolmogorov-Smirnov (ou Shapiro-Wilk se $n < 30$), inspeção visual de diagrama de caixa e análise de assimetria e curtose: nenhuma variável apresentou distribuição normal quer na amostra quer nos grupos pertinentes a cada análise e todas foram significativamente assimétricas e curtóticas. A homogeneidade das variâncias pertinentes aos testes realizados, testada pelo método Levene não-paramétrico, verificou-se em todos os grupos testados.

As variáveis nominais são apresentadas com frequências absolutas e percentagens e as variáveis ordinais e contínuas com mediana e quartis, exceto conforme indicado.

Para pesquisa de diferenças significativas em variáveis contínuas utilizaram-se os métodos de Mann-Whitney (dois grupos), de Kruskal-Wallis (mais de dois grupos, pesquisando-se pares significativamente diferentes pela correção de Dunn-Bonferroni e teste de Mann-Whitney com correção de Sidak) e Wilcoxon (grupos emparelhados). Calcularam-se correlações entre variáveis contínuas ou variáveis contínuas e ordinais pelo método *rô* de

Spearman e as associações entre variáveis nominais pelo teste qui-quadrado de Pearson. Todos os testes foram bidirecionais, assumindo-se como significativos $p < 0,05$.

2.5.1. Pertinência da prescrição do BNP na prática clínica do SU

Considerou-se pertinente a prescrição do BNP conforme as orientações da Sociedade Europeia de Cardiologia de 2012, nomeadamente prescrição aos doentes urgentes com suspeita de ICa, se ecocardiografia indisponível (3). Uma segunda indicação é com fim prognóstico, porém o tipo de estudo realizado não permite investigar a sua aplicação, pelo que esta indicação não é considerada.

Analisou-se e discutiu-se a suspeita de ICa face à história e manifestações clínicas apresentadas pelos doentes e à sua gravidade aferida com os critérios de Boston (CB) e a classificação NYHA. Embora os CB não visem aferir a gravidade da clínica, eles *quantificam* essa gravidade e traduzem-na em probabilidade clínica do diagnóstico de ICa, como *improvável* (exclusão) se score 0-4, *possível* (dúbio) se 5-7, *definitivo* (confirmação) se 8-12 (19). A escolha das variáveis clínicas e respetivos descritores relaciona-se com estes critérios.

Analisaram-se estatísticas descritivas das variáveis relevantes e testou-se a sua associação e/ou correlação com o BNP. Compararam-se os diagnósticos médicos e os derivados dos CB (adiantes referidos *diagnósticos CB*) com estatísticas de concordância e análise *receiver operating characteristic* (ROC).

2.5.2. Precisão diagnóstica do BNP na prática clínica do SU

A precisão diagnóstica do BNP foi analisada tendo como padrão de referência principal os diagnósticos médicos de ICa. Para comparação usaram-se também os diagnósticos CB, calculados sem conhecimento do BNP, agregados em duas categorias com 8 como limiar. Analisaram-se associações e diferenças de distribuições entre BNP e padrões de referência, ROC, sensibilidade (SN), especificidade (SP), valores preditores positivo (PPV) e negativo (NPV), razões verosimilhança positiva (PLR) e negativa (NLR), razões de chances diagnósticas (DOR) e percentagens de concordância positiva (PPA) e negativa (NPA).

Reportam-se estatísticas para os seguintes limiares de BNP: 100pg/mL, o mais consensual na literatura e o indicado pelo fabricante; 400pg/mL, sugerido para confirmação diagnóstica de ICa (8); limiar ótimo para cada curva ROC estudada (método J de Youden). Assumiu-se como prevalência e probabilidade pré-teste de ICa na amostra a proporção de diagnósticos de ICa registados pelos médicos. Assim, probabilidade pós-teste equivale ao PPV e 1-NPV, conforme o teste confirme ou exclua a doença.

2.5.3. Valor prognóstico do BNP na prática clínica do SU

Principiou-se pela análise de eventos adversos no episódio-índice (tratamento diurético, internamento e morte) e pesquisa de associações significativas entre a BNP e cada um dos eventos adversos recorrendo ao método de Mann-Whitney e análises de curva ROC.

Seguidamente, procedeu-se a análise de sobrevivência univariada pelo método de Kaplan-Meier para cada evento adverso significativamente associado, agregando-se o BNP em 4 categorias: menos de 100pg/mL, 100 a 400pg/mL, 400-800pg/mL e mais de 800pg/mL. Apresentam-se as curvas, frequência dos eventos, médias e 95% CI dos tempos-para-eventos (TPE), HR entre categorias de BNP (<100pg/mL como referência) e testes log rank para comparação de curvas e de tendências.

Por fim, procedeu-se à análise uni e multivariada pelo método dos riscos proporcionais de Cox obtendo-se a HR para os eventos adversos associada à BNP isolada e ajustada para idade, género, antecedentes, NYHA e CB.

2.6. Fatores de enviesamento

Os principais fatores de enviesamento deste estudo são a interpretação dos registos clínicos pelo investigador, eventuais erros de mensuração associados aos padrões de referência diagnósticos utilizados e perdas para seguimento desconhecidas pelo investigador.

Os erros de mensuração devem-se ao uso como padrões de referência não *gold standard*: existe potencial influência do BNP nos diagnósticos médicos à alta e risco de enviesamento dos CB derivado de eventuais discrepâncias na interpretação dos registos.

3. Resultados

3.1. Caracterização da amostra

A recolha de dados decorreu entre 28 de dezembro 2014 e 28 de fevereiro de 2015, compondo-se a amostra de 463 dos 525 casos sujeitos a doseamento de BNP no período definido na metodologia. Excluíram-se 62 casos: 51 foram readmissões posteriores e os restantes por informação insuficiente nos registos.

A média etária foi 78,5 anos (SD \pm 10,45), os homens foram 44,3% da amostra com uma média etária de 77,4 anos (\pm 9,65), e as mulheres foram 55,7% com média etária de 79,3 anos (\pm 10,98). A mediana de BNP foi 237,6pg/mL (quartis 88,0-489,9). Dos participantes 133 (28,7%) apresentaram BNP <100pg/mL, 151 (32,6%) BNP \geq 400pg/mL e os restantes 179 (38,7%) valores intermédios.

3.2. Pertinência da prescrição do BNP na prática clínica do SU

As principais orientações recomendam a prescrição do BNP aos doentes que se apresentam no SU com suspeita de ICa. Além de se tratar de uma amostra envelhecida, observou-se uma elevada prevalência de antecedentes de IC, doenças tipicamente associadas a ICa ou para as quais esta é diagnóstico diferencial e de doentes medicados com terapêuticas crónicas usadas para tratamento de IC, sobretudo diuréticos (tabela1).

Tabela 1. Antecedentes médicos, manifestações clínicas e radiológicas

Antecedentes	Frequência	Manifestações clínicas e radiológicas	Frequência
HTA	288 (62,2%)	Dispneia/cansaço: repouso	203 (43,8%)
Taquiarritmia	189 (40,8%)	Dispneia/cansaço: pequenos esforços	76 (16,4%)
ICE	186 (40,2%)	Dispneia/cansaço: médios esforços	101 (21,8%)
Diabetes mellitus	138 (29,8%)	Ortopneia	123 (23,6%)
DPC	137 (29,6%)	Dispneia paroxística noturna	30 (6,5%)
Doença valvular	87 (18,8%)	Terceiro som cardíaco	2 (0,4%)
Obesidade	70 (15,1%)	PVJ (grau 1 / grau 2)	73 (15,8%) / 38 (8,2%)
DRC	69 (14,9%)	Sibilância	84 (18,1%)
Doença coronária	58 (12,5%)	Crepitações basais / difusas	177 (38,2%) / 80 (17,3%)
Miocardiopatia	36 (7,8%)	FC (91-110bpm / \geq 110bpm)	118 (25,5%) / 61 (13,2%)
SHO	22 (4,8%)	Edema pulmonar alveolar / intersticial	71 (15,3%) / 83 (17,9%)
ICD	18 (3,9%)	Derrame pleural bilateral	80 (17,3%)
Comorbilidades	390 (84,2%)	Cardiomegalia	226 (48,8%)
Diurético	339 (73,2%)	Cefalização fluxo pulmonar	12 (2,6%)
IECA / ARA	241 (52,1%)	Edemas periféricos	249 (53,8%)
Betabloqueante	131 (28,3%)	Dor torácica	115 (24,8%)
Diálise	8 (1,7%)	Tosse	178 (38,4%)

Semelhantemente, as manifestações clínicas e achados radiográficos tipicamente associados a suspeita de ICa foram muito comuns, nomeadamente dispneia (que foi motivo de admissão em 67% dos casos), edemas periféricos, crepitações pulmonares, cardiomegalia e edema pulmonar. Os doentes evidenciaram igualmente substancial défice funcional, a maioria da amostra apresentando NYHA III ou IV, embora perto de um quinto apresentasse NYHA I, descartando dispneia significativa (gráfico 1). A mediana dos CB foi 7 (quartis 5-11), corroborando uma apresentação clínica grave na maioria dos doentes. O BNP revelou correlações positivas e significativas com a gravidade clínica dos doentes traduzida pelos CB ($r_s=0,321$; $p<0,001$) e NYHA ($r_s=0,671$; $p<0,001$), com diferenças significativas entre classes NYHA ($p=0,001$), exceto entre pares I/II e III/IV.

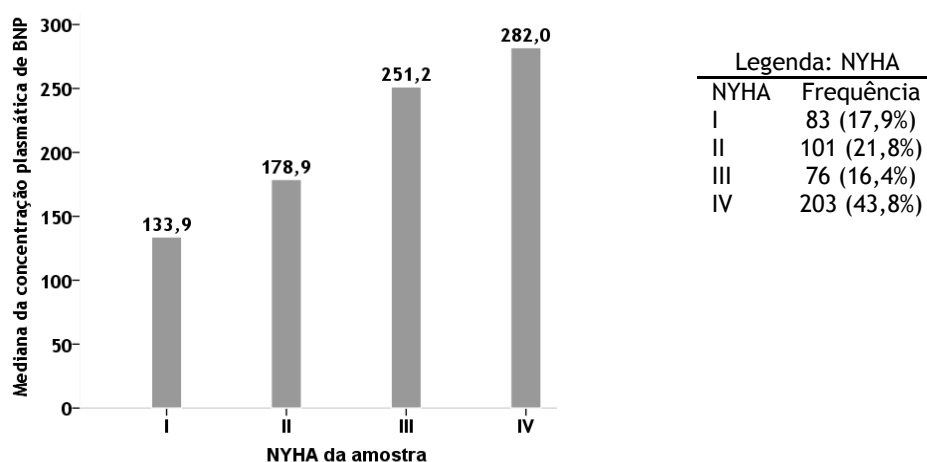


Gráfico 1. NYHA: frequências e concentrações de BNP

Os CB demonstraram aceitável capacidade de discriminação entre os diagnósticos médicos (AUROC 0,761; 95% CI 0,719-0,799; $p<0,01$; limiar ótimo 8), PPA de 51,59% (43,56-60,67) e NPA de 56,78% (48,79-65,71).

Analisando a clínica pelos CB, observou-se que o diagnóstico de ICa era *improvável* em 24,6% dos casos, *definitivo* em 47,7% e incerto (*possível*) em apenas 27,6%, sendo estes os doentes para quem a prescrição potencialmente mais se justificaria (tabela 2). Os médicos apenas diagnosticaram ICa (primária ou secundária) em 44,9% dos casos. Comparando ambas referências diagnósticas (tomando CB como *teste*), observou-se concordância em 52,5% (31,5% de *verdadeiros positivos* e 21,0% de *verdadeiros negativos*), com relevante proporção de *falsos positivos* (16,2%) e menor de *falsos negativos* (3,7%).

Entre *falsos* e *verdadeiros positivos* a diferença de BNP foi 156,9-448,4pg/mL e entre *verdadeiros* e *falsos negativos* 94,9-350,3pg/mL, mas quando os diagnósticos foram clinicamente incertos a diferença foi menos evidente (160,6-272,1pg/mL). Todas as diferenças de BNP entre diagnósticos foram estatisticamente significativas ($p<0,001$).

Entre os doentes com BNP <100 pg/mL 54 tinham diagnóstico CB *improvável* tendo os médicos excluído ICa em 112. Entre aqueles com BNP ≥ 400 pg/mL 95 tinham diagnóstico CB

definitivo tendo os médicos diagnosticado ICa em 107. E entre os 179 doentes com BNP intermédio 85 tinham diagnóstico CB *definitivo* diagnosticando os médicos 80 com ICa.

Tabela 2. Diagnósticos médicos e CB de ICa (tabela de contingência)

Diagnóstico ICa por CB		Diagnóstico médico na alta		Total
		C/ ICa	S/ ICa	
Improvável (CB≤4)		17 (3,7%) 350,3 (113,7-628,8)	97 (21,0%) 94,9 (31,7-234,0)	114 (24,6%) 108,7 (42,3-286,3)
Provável	Possível (CB 5-7)	45 (9,7%) 272,1 (148,4-609,0)	83 (17,9%) 160,6 (69,8-364,3)	128 (27,6%) 206,4 (83,2-550,0)
	Definitivo (CB ≥8)	146 (31,5%) 448,4 (204,2-761,1)	75 (16,2%) 156,9 (70,4-320,3)	221 (47,7%) 314,6 (133,1-589,4)
Total		208 (44,9%) 423,8 (189,5-703,9)	255 (55,1%) 130,9 (100,4-158,4)	463 (100%) 237,6 (88,0-489,9)

Em cada célula 1.ª linha: frequência (%). 2.ª linha: BNP mediano (quartis), unidades: pg/mL.

3.3. Precisão diagnóstica do BNP na prática clínica do SU

Considerados os diagnósticos médicos, entre os diagnósticos primários o BNP diferiu significativamente entre ICa e os restantes ($p < 0,01$), exceto doença renal, sendo o único cujo BNP superou 400pg/mL (gráfico 2). Também as diferenças de BNP entre doentes com e sem ICa primária ou secundária (tabela 2) foram estatisticamente significativas ($p < 0,001$).

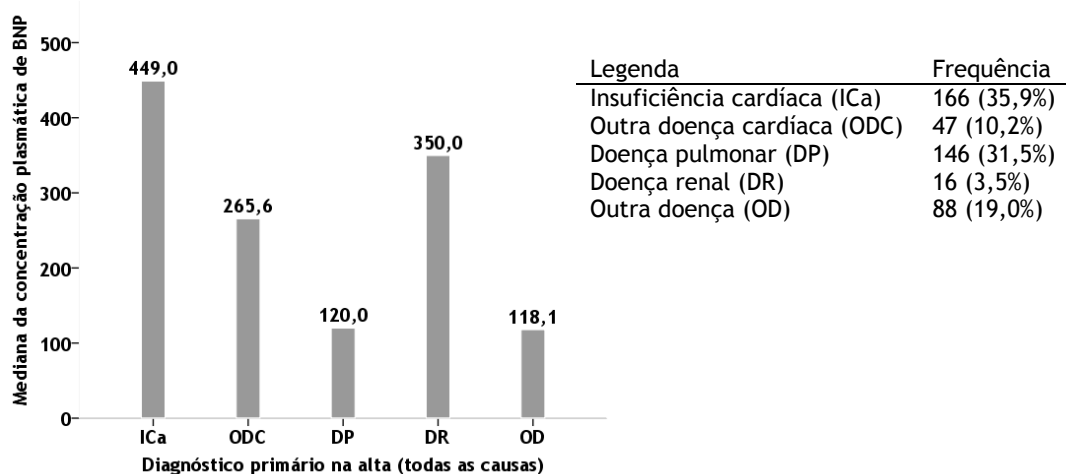


Gráfico 2. Diagnósticos primários na alta: frequências e concentrações de BNP

Como se depreende do gráfico 3 e tabela 3, o BNP revelou maior precisão diagnóstica face diagnósticos médicos que face aos diagnósticos CB, traduzindo-se numa maior capacidade discriminatória entre a presença e ausência de ICa (AUROC 0,750 e 0,648 respetivamente, diferença significativa [$p = 0,003$]) e maior chance de testar positivo num doente face a um não-doente: 4,85-6,97 face aos diagnósticos médicos, 2,43-2,69 face a diagnósticos CB, conforme os limiares. Porém, as estatísticas de precisão diagnóstica foram

genericamente modestas independentemente da referência. Para a principal indicação do BNP (exclusão de ICa se BNP <100pg/mL), apenas quando testado em referência aos diagnósticos médicos o BNP apresentou SN, NPV e NRL relevantes, resultando numa redução na probabilidade de doença de 44,9% pré-teste para 15,75% pós-teste. Ainda assim os falsos negativos seriam superiores a 15%. A precisão neste limiar para confirmação do diagnóstico foi menor, excluindo o uso desta informação para este efeito.

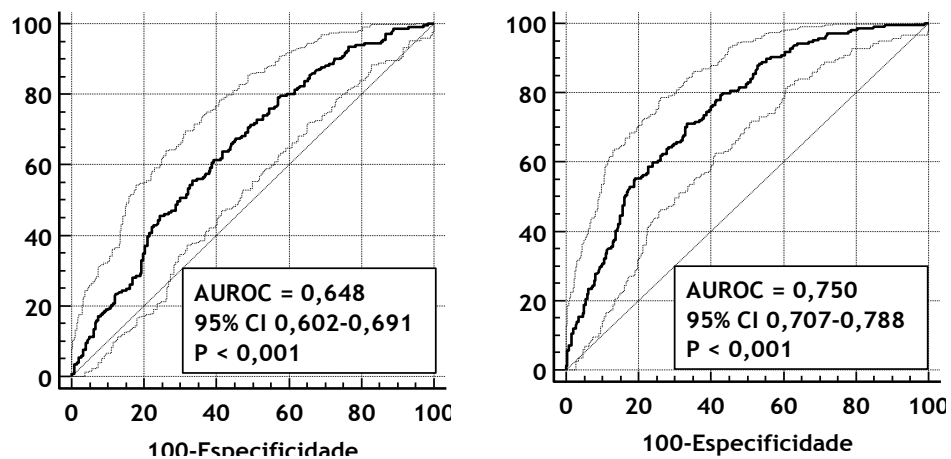


Gráfico 3. Curvas ROC relacionando BNP com diagnósticos CB (esq.) e médicos (dt.ª)

Tabela 3. Precisão diagnóstica do BNP para os limiares estudados

	Diagnósticos CB			Diagnósticos médicos		
	100	237,6	400	100	230,2	400
SN	81,45	61,54	42,99	89,90	71,15	51,44
	75,69-86,35	54,78-67,98	36,37-49,80	84,98-93,64	64,48-77,21	44,43-58,41
SP	38,02	60,33	76,86	43,92	66,27	82,75
	31,87-44,46	53,86-66,54	71,03-82,02	37,74-50,25	60,11-72,05	77,54-87,17
PPV	51,73	55,85	60,24	56,66	63,24	70,86
	46,17-57,26	49,16-62,39	51,89-68,17	51,12-62,08	56,72-69,43	62,92-77,96
NPV	71,53	65,79	62,31	84,21	73,80	67,63
	63,15-78,95	59,33-71,85	56,70-67,68	76,89-89,95	67,60-79,37	62,13-72,79
PLR	1,31	1,55	1,86	1,60	2,11	2,98
	1,17-1,48	1,29-1,87	1,41-2,45	1,43-1,80	1,74-2,56	2,21-4,02
NLR	0,49	0,64	0,74	0,23	0,44	0,59
	0,35-0,67	0,52-0,78	0,65-0,85	0,15-0,35	0,35-0,55	0,50-0,68
DOR	2,693	2,433	2,504	6,974	4,847	5,080
	1,757-4,127	1,674-3,536	1,678-3,737	4,170-11,666	3,260-7,208	3,326-7,760
PPA	48,52	42,90	34,30	53,28	50,34	42,46
	41,69-56,15	36,00-50,75	27,75-41,93	45,91-61,48	42,56-59,14	34,80-51,31
NPA	32,51	44,65	50,54	40,58	53,65	59,27
	26,21-39,87	37,70-52,51	43,54-58,35	33,41-48,83	45,87-62,38	51,54-67,83

Estatísticas com 95% CI. BNP: pg/mL.

As estatísticas sugerem, naturalmente, que valores mais elevados de BNP possuem melhor precisão na confirmação diagnóstica, mas ainda assim os falsos positivos seriam próximos de 30% para BNP ≥ 400 pg/mL.

Os limiares ótimos situaram-se, para ambas as referências, na faixa de valores tipicamente ambíguos (100-400pg/mL), o que pode explicar a pior precisão face aos outros limiares, com chances de resultado positivos nos doentes 4,85 maiores que nos não doentes, tomando como referência os diagnósticos médicos.

3.4. Valor prognóstico do BNP na prática clínica do SU

Considerando os eventos adversos no episódio de admissão urgente (tabela 4), as diferenças de BNP entre doentes tratados e não tratados com diuréticos foram estatisticamente significativas ($p < 0,001$), correlacionando-se significativamente com a dose de diurético administrada ($r_s = 0,301$; $p < 0,001$). A capacidade para identificar doentes com necessidade de tratamento foi modesta (AUROC 0,686 [0,641-0,728]; $p < 0,001$; limiar ótimo 311pg/mL). Apenas 8 doentes (1,7%) receberam diálise.

Tabela 4. Tratamento diurético, internamento e morte no episódio-índice

Tratamento	Frequência (amostra / IC)	325 (70,2%) / 191 (41,25%)
	Dose mediana (quartis)	40mg (20-80mg)
Diurético	BNP (tratados / não tratados)	300,1 (118,8-584,6) / 104,9 (51,9-270,0)
	Frequência (amostra / IC)	234 (50,5%) / 108 (23,33%)
Internamento	Duração mediana (quartis)	7 (5-11) dias
	BNP (internados / não internados)	236,6 (99,7-583,8) / 182,1 (74,0-450,1)
Morte	Frequência (TC / IC)	42 (9,07%) / 16 (3,46%)
	BNP (falecidos / sobreviventes) (TC)	486,3 (130,7-1062,6) / 220,8 (85,1-469,2)
	BNP (falecidos / sobreviventes) (IC)	1305,0 (530,6-2562,9) / 222,8 (83,6-469,3)

BNP: mediana (quartis), pg/mL.

O BNP apresentou diferenças significativas entre doentes internados e com alta ($p = 0,002$) e correlacionou-se positiva e significativamente com a duração de internamento ($r_s = 0,139$, $p = 0,003$). A sua capacidade para identificar doentes com maior risco de internamento imediato foi negligenciável (0,582 [0,535-0,627]; $p = 0,002$).

As diferenças de BNP entre falecidos e sobreviventes foram também significativas ($p < 0,001$), atingindo medianas superiores a 400pg/mL para mortes por TC e a 1000pg/mL para mortes por IC. A capacidade de identificar doentes que faleceram por IC foi boa (AUROC 0,878 [0,845-0,907]; $p < 0,0001$, limiar ótimo 470pg/mL), porém modesta quando a morte se foi por TC (0,652 [0,607-0,696]; $p = 0,002$; limiar ótimo 452,6pg/mL).

O BNP foi consistentemente mais elevado nos casos em que ocorreram eventos adversos posteriores ao episódio-índice face àqueles em não ocorreram, mas essas diferenças foram estatisticamente significativas apenas para os eventos por IC e morte por TC (tabela 5). O

BNP revelou uma boa discriminação para casos de maior risco de morte por IC (AUROC 0,855), mas fraca para os outros eventos significativos (AUROC <0,700) (todas AUROC $p < 0,001$). Os limiares ótimos para estes eventos foram próximos ou superiores a 400pg/mL.

Tabela 5. Eventos adversos: diferenças de BNP e análise ROC

Eventos	BNP Com evento	BNP Sem evento	P	AUROC	Limiar
Readmissão urgente IC	308,7 151,3-683,5	205,0 77,6-451,8	0,01	0,626 (0,580-0,670)	387,8
Reinternamento urgente IC	478,6 193,3-821,0	204,2 79,1-451,2	<0,01	0,693 (0,648-0,734)	437,1
Morte IC	807,0 541,5-1913,2	209,2 82,0-452,4	<0,01	0,855 (0,820-0,886)	469,9
Readmissão urgente TC	239,3 88,4-476,8	219,9 156,1-519,8	0,87	-	-
Reinternamento urgente TC	260,7 103,3-583,4	205,8 74,6-468,4	>0,05	-	-
Morte TC	455,3 126,7-914,0	203,0 81,9-445,4	<0,01	0,649 (0,604-0,693)	485,8

BNP: mediana e quartis, pg/mL. AUROC: Estatística (95% CI)

Na análise de sobrevivência para eventos adversos com associação significativa ao BNP as diferenças entre as curvas de sobrevivência, as tendências para maior frequência relativa de eventos e diminuição do TPE com aumento da concentração de BNP e as HR entre categorias de BNP foram estatisticamente significativas ($p < 0,001$) (gráfico 4 e tabelas 6-9).

Consistentemente, as percentagens de eventos adversos foram gradualmente maiores e os TPE médios gradualmente menores para BNP mais elevados. Doentes com BNP ≥ 400 pg/mL apresentaram em qualquer altura após alta riscos de readmissão urgente por IC 2,75 a 3,30 vezes maiores que aqueles com valores inferiores. Dos reinternamentos urgentes por IC 60,9% apresentaram BNP ≥ 400 pg/mL e estes doentes revelaram riscos de reinternamento em qualquer momento 5,12-6,02 vezes maiores que aqueles com BNP inferiores.

Mais de metade dos falecimentos independentemente da causa ocorreu entre aqueles com BNP ≥ 400 pg/mL em ambos os tipos de eventos. O risco de morrer por IC num dado momento foi particularmente elevado, mais de 11 vezes superior nos doentes com BNP ≥ 800 pg/mL relativamente aos doentes com BNP <400pg/mL. As HR foram bastante menores quando o evento foi a morte por TC, ainda assim doentes com BNP ≥ 800 pg/mL tiveram 3,34 maior risco de falecer em qualquer momento que os doentes com BNP <100pg/mL.

As HR por unidade de BNP ajustadas para idade, género, antecedentes médicos e medicamentosos, NYHA e CB apenas foram significativas nos eventos de morte ($p = 0,318$ para readmissão por IC e $p = 0,124$ para reinternamentos por IC). Os riscos ajustados de morte por IC e morte por TC aumentaram 0,1% e 0,06% por cada unidade de BNP respetivamente.

Utilização do péptido natriurético tipo B no serviço de urgência

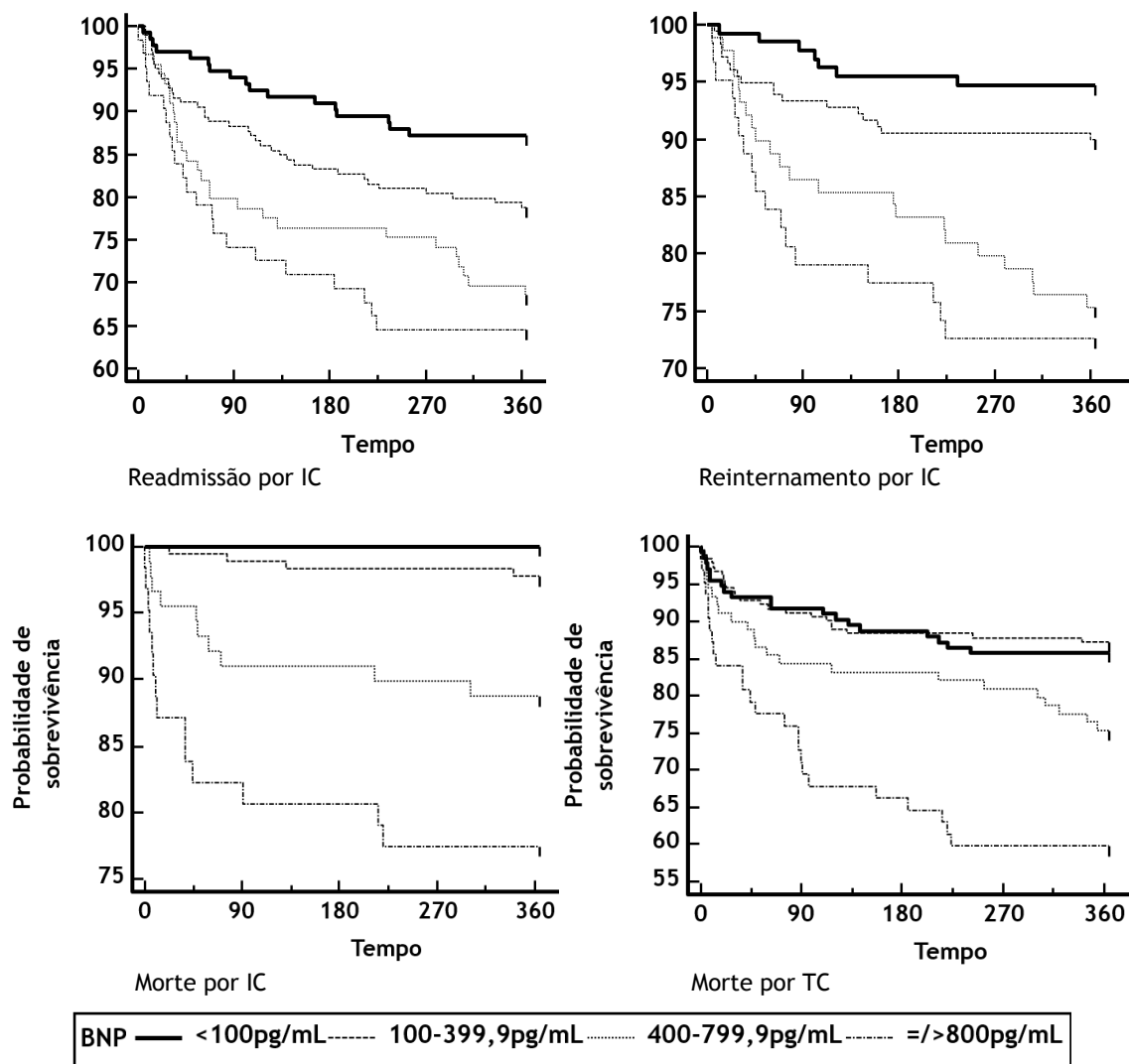


Gráfico 4. Curvas Kaplan-Meier para eventos adversos

Tabela 6. Readmissão urgente por IC: análise de sobrevivência e razões de risco

	Eventos, taxas de sobrevivência e TPE médios por categorias de BNP				Amostra
	<100 (n=133)	100-399,9 (n=179)	400-799,9 (n=89)	≥800 (n=62)	
Eventos	17 (12,78%)	38 (21,23%)	28 (31,46%)	22 (35,48%)	105 (22,68%)
30 dias	97% ± 1,5	92,7% ± 1,9	91,0% ± 3,0	87,1% ± 4,3	92,9% ± 1,2
90 dias	94% ± 2,1	88,3% ± 2,4	79,8% ± 4,3	74,2% ± 5,6	86,4% ± 1,6
180 dias	91% ± 2,5	83,2% ± 2,8	76,4% ± 4,5	71,0% ± 5,8	82,5% ± 1,8
365 dias	87,2% ± 2,9	78,8% ± 3,1	68,5% ± 4,9	64,5% ± 6,1	77,3% ± 2,0
TPE	333 (317-348)	309 (292-326)	284 (256-313)	262 (225-298)	305 (294-316)
HR univariada associada ao BNP	1,0003 (1,00004-1,0005) [p=0,02]				
HR entre categorias BNP	100-399,9		400-799,9		≥800
<100	1,7540 (1,1054-2,7833)		2,7523 (1,5645-4,8416)		3,3029 (1,7219-6,3355)

Taxa de sobrevivência ± SE. BNP: pg/mL. TPE: média (95% CI), dias. HR: estatística (95% CI).

Tabela 7. Reinternamento urgente por IC: análise de sobrevivência e razões de risco

Eventos, taxas de sobrevivência e TPE médios por categorias de BNP					
	<100 (n=133)	100-399,9 (n=179)	400-799,9 (n=89)	≥800 (n=62)	Amostra
Eventos	7 (5,26%)	18 (10,06%)	22 (24,72%)	17 (27,42%)	64 (13,82%)
30 dias	99,2% ± 0,7	95,5% ± 1,5	94,4% ± 2,4	90,3% ± 3,8	95,7% ± 9,5
90 dias	97,7% ± 1,3	93,3% ± 1,9	86,5% ± 3,6	79,0% ± 5,2	91,4% ± 1,3
180 dias	95,5% ± 1,8	90,5% ± 2,2	83,1% ± 4,0	77,4% ± 5,3	88,8% ± 1,5
365 dias	94,7% ± 1,9	89,9% ± 2,3	75,3% ± 4,6	72,6% ± 5,7	86,8% ± 1,6
TPE	351 (341-361)	336 (323-350)	306 (283-331)	286 (253-319)	328 (319-337)
HR univariada associada ao BNP	1,0004 (1,0001-1,0006) [p<0,01]				
HR entre categoria BNP	100-399,9		400-799,9		≥800
<100	1,9815 (1,0945-3,5871)		5,1253 (2,4862-10,5659)		6,0209 (2,6203-13,8349)

Taxa de sobrevivência ± SE. BNP: pg/mL. TPE: média (95% CI), dias. HR: estatística (95% CI).

Tabela 8. Morte por IC: análise de sobrevivência e razões de risco

Eventos, taxas de sobrevivência e TPE médios por categorias de BNP					
	<100 (n=133)	100-399,9 (n=179)	400-799,9 (n=89)	≥800 (n=62)	Amostra
Eventos	0	4 (2,23%)	10 (11,24%)	14 (22,58%)	28 (6,05%)
30 dias	-	99,4% ± 0,6	95,5% ± 2,2	87,1% ± 4,3	97,2% ± 0,8
90 dias	-	98,9% ± 0,8	91,0% ± 3,0	82,3% ± 4,9	95,5% ± 1,0
180 dias	-	98,3% ± 1,0	91,0% ± 3,0	80,6% ± 5,0	95,0% ± 1,0
365 dias	-	97,8% ± 1,1	88,8% ± 3,4	77,4% ± 5,3	94,0% ± 1,1
TPE	365	360 (355-366)	331 (313-353)	294 (260-328)	347 (340-354)
HR ajustada associada ao BNP	1,0010 (1,0007-1,0014) [p<0,001]				
HR entre categorias BNP	100-399,9		400-799,9		≥800
100-399,9	-		5,2659 (1,8663-14,8580)		11,5613 (3,4103-39,1946)

Taxa de sobrevivência ± SE. BNP: pg/mL. TPE: média (95% CI), dias. HR: estatística (95% CI).

Tabela 9. Morte por TC: análise de sobrevivência razões de risco

Eventos, taxas de sobrevivência e TPE médios por categorias de BNP					
	<100 (n=133)	100-399,9 (n=179)	400-799,9 (n=89)	≥800 (n=62)	Amostra
Eventos	19 (14,29%)	23 (12,85%)	22 (24,72%)	25 (40,32%)	89 (19,22%)
30 dias	93,2% ± 2,2	93,9% ± 1,8	89,9% ± 3,2	83,9% ± 4,7	91,6% ± 1,3
90 dias	91,7% ± 2,4	91,1% ± 2,1	84,3% ± 3,9	71,0% ± 5,8	87,3% ± 1,6
180 dias	88,7% ± 2,7	88,3% ± 2,4	83,1% ± 4,0	66,1% ± 6,0	84,4% ± 1,7
365 dias	85,7% ± 3,0	87,2% ± 2,5	75,3% ± 4,6	59,7% ± 6,2	80,8% ± 1,8
TPE	325 (307-342)	327 (312-342)	304 (278-330)	246 (209-284)	311 (300-322)
HR ajustada associada ao BNP	1,0006 (1,0003-1,0008) [p<0,01]				
HR entre categorias BNP	100-399,9		400-799,9		≥800
<100	0,8946 (0,5404-1,4811)		1,8119 (0,9823-3,3422)		3,3427 (1,6282-6,8626)

Taxa de sobrevivência ± SE. BNP: pg/mL. TPE: média (95% CI), dias. HR: estatística (95% CI).

4. Discussão

Este estudo procurou investigar a utilização real do BNP num SU e discuti-la face ao preconizado pelas principais orientações e literatura atuais.

4.1. Pertinência da prescrição do BNP na prática clínica do SU

A principal indicação do BNP no SU é a investigação diagnóstica da suspeita de ICa (3-5, 7-9). Como se descreve nos resultados, as características anamnésica e clínicas da larga maioria da amostra estudada são sugestivas de ICa como diagnóstico diferencial, o que parece justificar a prescrição deste biomarcador. Porém, vários autores propõem que essa prescrição não se justifica quando a certeza de diagnóstico clínico é elevada, devendo dirigir-se aos casos de maior incerteza (3-5, 7, 10). Adicionalmente, os desafios dos sistemas de saúde, nomeadamente a limitação de recursos, exige uma aplicação mais judiciosa dos meios disponíveis. Como se discute seguidamente, uma abordagem clínica criteriosa pode aumentar a eficiência da utilização do BNP.

Os CB revelaram razoável capacidade para discriminar a presença e ausência de ICa diagnosticada pelos médicos (AUROC 0,761), concordando ambas referências em 52,5% dos diagnósticos, 62,2% se considerados os diagnósticos *prováveis* (tabela 2). Esta precisão aproximou-se da evidenciada por critérios clínicos diagnósticos de ICa noutros estudos (20-22). A clínica revelou-se ambígua em 27,6% da amostra (diagnóstico *possível*), uma proporção concordante com o achado na literatura (cerca de 30%) (3, 23). Adicionalmente, médicos e CB divergiram em 16,2% *falsos positivos* e 3,7% negativos. Assim, a proporção de doentes em que a prescrição BNP teria maior pertinência foi 47,5%, reduzindo para menos de metade as prescrições necessárias.

O BNP revelou uma correlação significativa com a classificação NYHA e CB, uma associação entre gravidade clínica e BNP confirmada na literatura, sugerindo alguns autores que o BNP permite uma melhor aferição da gravidade da doença que o critério clínico (8, 24).

Paradoxalmente, as diferenças de BNP entre os doentes com e sem diagnóstico médico de ICa foram maiores nos grupos de maior probabilidade clínica de diagnóstico ou exclusão da doença (diferenças de 224-269%) e menores entre os doentes com diagnóstico clínico mais incerto (69%), neste caso com ambos valores medianos na faixa de interpretação ambígua (100-400pg/mL).

A informação que fornecem parece pois passível de maior utilidade para discriminar falsos positivos e negativos (19,9% da amostra) que para facilitar o diagnóstico nas situações de maior ambiguidade clínica (27,6%). Isto pode ter-se repercutido nas decisões médicas, observando-se menor diferença entre as proporções de doentes com e sem diagnóstico médico nos casos com probabilidade de diagnóstico clínico mais ambígua (diagnóstico *possível*), relativamente àqueles com probabilidade mais certa (diagnósticos *improváveis* e *definitivos*). Consistentemente observaram-se maiores diferenças entre proporções de

diagnósticos ou exclusão de ICa entre médicos e CB nos doentes com BNP <100 ou ≥ 400 pg/mL e menores se BNP de interpretação dúbia (a proporção de doentes com valores dúbios foi maior que o reportado na literatura (10)).

Assim, a medição do BNP poderá ter tido menor repercussão no juízo médico nos casos em que seria potencialmente mais necessária. A literatura reforça a noção que a precisão diagnóstica do BNP é melhor nos casos de maior certeza clínica de diagnóstico, embora alguns autores apontem que o BNP revela boa precisão na predição de risco e diagnóstico em doentes pouco sintomáticos (3, 7). Outros consideram que a melhor forma de interpretar os valores dúbios de BNP continua por definir, embora eles se associem a pior prognóstico relativamente aos doentes com valores negativos (8). Alguns estudos sugerem que o uso do BNP se associa a menos diagnósticos de ICa, mas estes dados são contraditórios (23). Adiante a discussão da precisão diagnóstica do BNP fornece outros dados relevantes a esta questão.

As concentrações medianas de BNP nos doentes sem diagnóstico médico de ICa foram superiores a 100pg/mL, valor consensual para exclusão da doença. Apenas quando a probabilidade clínica de ICa sugeria a sua exclusão, esse valor foi inferior àquele limiar (95pg/mL). Isto é sugestivo de eventuais discrepâncias entre clínica e outros dados relevantes e o BNP, que poderão ter orientado os médicos a excluir ICa mesmo com BNP ≥ 100 pg/mL. Tal pode explicar-se pela influência de outras condições que se associam positivamente com elevações do BNP (p.e. idade, história de IC e de outras doenças cardiovasculares, doença renal) e que, como se discutiu acima, foram tão ou mais elevadas e prevalentes nesta amostra face a outros estudos (5, 7, 20, 24, 25). Nestas condições alguns autores propõem que limiares mais elevados devem ser considerados, mas ainda não se definiram critérios consensuais para interpretar o BNP nestes casos: alguns autores concluem que 100pg/mL é um limiar para exclusão de IC confiável, sem necessidade de ajuste para estas variáveis, embora outros autores sugiram diferentes limiares (7, 8, 10). Sobre este tópico outros dados se discutem adiante.

Os resultados discutidos sugerem que o BNP foi na clara maioria dos casos prescrito de acordo com as principais orientações, a doentes que se apresentavam com clínica sugestiva de ICa como diagnóstico diferencial. Porém, sugerem também que a maioria dessas prescrições seriam evitáveis com uma abordagem clínica criteriosa, permitindo direcionar a prescrição de BNP e outros exames complementares para casos com maior utilidade clínica potencial (p.e. incerteza no diagnóstico clínico) e reduzindo os custos e tempos de espera associados. A correlação com a clínica e diferenças de concentração entre doentes com e sem ICa parecem confirmar a capacidade do BNP em fornecer informações importantes para investigação diagnóstica de doentes com suspeita desta condição.

Porém, esta abordagem tem algumas limitações. As diferenças de BNP são menores e de interpretação mais difícil entre doentes com diagnóstico clínico incerto, onde a sua aplicação seria mais pertinente (3, 4, 7, 10, 24), prejudicando a sua utilidade clínica e requerendo uma abordagem mais cautelosa. Brenden e colegas associaram valores

intermédios de BNP (100-500pg/mL) a uma maior prevalência relativa de mulheres, obesidade e doença pulmonar, menor proporção de doença cardíaca e suas manifestações, igual severidade clínica e menor risco de eventos adversos quando comparados com doentes com outros valores (26).

Outras limitações incluem uma proporção relevante de falsos positivos quando aplicados apenas critérios clínicos, onde o BNP pode ser muito útil, e a necessidade de uma abordagem mais cautelosa nos doentes mais idosos e com múltiplas comorbidades que podem afetar o BNP e sua interpretação. Futura investigação deve endereçar estes problemas.

Presentemente as principais orientações e literatura disponíveis tendem a recomendar um uso mais ubíquo do BNP, embora a maioria ressalve sempre a necessidade de integrar esta informação com a clínica e demais exames (sobretudo ecocardiografia) e de dirigir este exame para os casos com maior utilidade clínica. Maisel et al sugerem que utilizado rotineiramente na avaliação diagnóstica e prognóstica de doentes suspeitos de ICa, o BNP se associa a menores custos de tratamento (26%) e menores tempos de internamento (até 3 dias em média), embora estes achados sejam controversos (8). Alguns autores sugerem o conhecimento do BNP tende a ser menos relevante e útil para médicos mais experientes, embora este dado requeira confirmação (27).

Por fim, importa discutir que os CB, bem como outros critérios clínicos diagnósticos de ICa, requerem a realização de radiografia torácica. Apesar do risco associado à radiação, é um procedimento com grande utilidade no diagnóstico diferencial, não substituível pelo BNP.

4.2. Precisão diagnóstica do BNP na prática clínica do SU

Neste estudo, o BNP demonstrou maior capacidade para identificar diagnósticos médicos de ICa comparativamente com diagnósticos CB, quer globalmente quer para qualquer limiar estudado. Porém, mesmo a melhor precisão diagnóstica ficou genericamente abaixo do esperado da literatura. A maioria dos estudos consultados são resumidos em duas revisões sistemáticas que se discutem seguidamente.

Hill et al reportam, numa abrangente revisão de 51 estudos (7), uma SN combinada foi 95% (todos reportando >90%), SP variou entre 27-97% (combinada 67%) e a NLR foi consistentemente <0,20. Para limiar de exclusão de ICa (<100pg/mL) a SN foi 86-100%, SP 31-97% (combinado 66%) e PLR 2,76. Para BNP \geq 400pg/mL SN foi 63,1%, SP 83,1%, PLR 3,85%. E para limiares ótimos SN foi 65-100%, SP 94-97% e PLR 4,6. As DOR combinadas variaram conforme limiares entre 34,8-42,1. A AUROC combinada foi consistentemente 0,920 independentemente dos limiares, mas diminuiu com a redução da função renal.

Noutra revisão recente de 37 estudos (5), Roberts et al reportam para um limiar de 100pg/mL valores sumários de SN de 95%, SP 63%, PPV 67% e NPV 94%, para limiar de 100-500pg/mL as mesmas estatísticas foram 85%, 86%, 85% e 86% e para limiar de 500pg/mL variaram entre 35-83% para SN, 78-100% SP, 89-100% PPV e 55-69% NPV.

Uma ampla revisão de várias revisões sistemáticas sobre a aplicabilidade clínica dos péptidos natriuréticos reportou valores similares (28). De forma geral a literatura revela elevada SN, baixa NLR, moderada PLR, SP e DOR muito variadas, sugerindo elevada precisão na exclusão de ICa, mas baixa para a sua confirmação (3-5, 7-11, 28). Alterações destes parâmetros com novas pesquisas são improváveis, exceto quanto à especificidade (7).

No presente estudo, as estatísticas de precisão diagnóstica do BNP foram genericamente inferiores ao descrito nestes artigos. A capacidade de identificar o diagnóstico foi substancialmente inferior (AUROC 0,750), enquanto a chance de testar positivo nos casos com ICa foi 4,85-6,97 vezes maior que num não doente, reportando Hill et al valores combinados de DOR superiores a 34,8, o que é corroborado noutras fontes (7, 28). Algumas explicações podem ser avançadas para estas discrepâncias. A amostra estudada era mais envelhecida que a maioria dos estudos e não foi controlada para o efeitos de variáveis de confusão, nomeadamente função renal, que tendem a diminuir a precisão do BNP, como se discute adiante. Tratou-se ainda de uma amostra mais heterogénea e representativa da realidade do SU que as anteriormente estudadas, o que pode conduzir a resultados mais diversos, exemplificados na exclusão do diagnóstico de ICa numa proporção relevantes de doentes com BNP ≥ 100 pg/mL. Por fim, não se pode excluir eventuais erros de mensuração associados aos padrões de referência usados, que se discutem nas limitações deste estudo.

Não obstante, a precisão diagnóstica do BNP foi relevante quando referida aos diagnósticos médicos considerando uma abordagem de dois limiares, observando-se uma significativa melhoria face ao observado quando referida aos diagnósticos CB. Naquele caso a precisão aproximou-se da descrita na literatura, demonstrando uma relevante capacidade de alterar as probabilidades diagnósticas pós-teste (NLR 0,23 para BNP < 100 pg/mL e PLR 2,98 para BNP ≥ 400 pg/mL). Isto parece confirmar que a informação fornecida pelo BNP se associou a maior precisão diagnóstica dos médicos face a uma abordagem unicamente clínica.

Hill et al reportam que uma abordagem com dois limiares não revela melhor precisão que com limiar único (7). Além do discutido no anterior parágrafo, neste estudo medianas de BNP próximas ou superiores a 400pg/mL associaram-se consistentemente a diagnóstico de ICa e a DOR foi maior para BNP < 100 e ≥ 400 pg/mL relativamente aos limiares ótimos, sugerindo que uma abordagem com dois limiares é mais vantajosa que com limiar único. Outros autores parecem favorecer esta abordagem referindo valores acima de 100pg/mL (o limiar mais consensual) são insuficientes para confirmar ICa e que a SP e PPV diagnósticos melhoram com maiores concentrações (4, 5, 8). O problema desta abordagem, como já discutido, é a dificuldade de interpretar o intervalo entre esses limiares, que se revela assim de utilidade clínica duvidosa.

As diferenças de BNP entre ICa e doença renal não foram significativas neste estudo, com a mediana de BNP nos casos com diagnóstico primário de doença renal próxima de 400pg/mL. Na sua revisão Hill e colegas reportam que função renal diminuída se associa a concentrações e limiares ótimos mais elevados e pior precisão diagnóstica que a descrita para a pool de estudos analisada (o que se repete com aumento da idade) (7). No entanto, quando

ICa e doença renal são concomitantes os valores de BNP são maiores que os da doença renal isolada, sobretudo para taxas de filtração glomerular $\geq 30\text{mL}/\text{min}/1,72\text{m}^2$, e devem ser considerados na abordagem destes doentes (8).

4.3. Valor prognóstico do BNP na prática clínica do SU

O BNP revelou associação significativa com eventos de morte por IC no episódio estudado, com uma boa capacidade para identificar doentes em risco deste evento (AUROC 0,878). A mediana de BNP dos doentes com IC falecidos nestes episódios foi particularmente elevada, acima de $1000\text{pg}/\text{mL}$ (com um limiar ótimo para *diagnóstico* destes casos de $470\text{pg}/\text{mL}$). Estas associações foram modestas quando os eventos imediatos de interesse foram a necessidade de tratamento diurético, internamento urgente e morte por TC, embora se observassem correlações significativas com dose de diurético administrada e duração de internamento. Estes dados sugerem que valores elevados de BNP (sobretudo se $\geq 400\text{pg}/\text{mL}$) podem prever prognósticos imediatos sombrios, pelo que os clínicos devem ter em consideração estes valores na decisão sobre a abordagem pós-diagnóstica dos doentes.

Após a alta o BNP revelou-se um preditor significativo dos eventos adversos por IC e morte por TC. Os doentes com concentrações de BNP superiores a $400\text{pg}/\text{mL}$ apresentaram riscos substancialmente mais elevados de ocorrência destes eventos face àqueles com valores $< 100\text{pg}/\text{mL}$ e nos doentes com BNP $\geq 800\text{pg}/\text{mL}$ os riscos de reinternamento urgente e de morte por IC foram, respetivamente, 6 e 11 vezes superiores. Quando os eventos foram a readmissão urgente ou a morte por TC esses riscos foram menores, embora sempre superiores com a elevação do BNP acima de $400\text{pg}/\text{mL}$. As HR variaram entre 1,0003-1,001 por unidade de BNP conforme o evento.

A literatura reporta que o conhecimento da análise de BNP pelos médicos tem um limitado impacto nos *outcomes* dos doentes. Revisões e meta-análises não identificaram associações significativas com taxas de readmissão e com mortalidade intra-hospitalar e no curto-prazo (30-60 dias), reportando-se achados contraditórios quanto às taxas de internamento e tempos para alta e de internamento (23, 27). O uso do BNP na abordagem dos doentes, sobretudo idosos, aparenta um efeito protetor na redução do tempo de hospitalização e do risco de eventos adversos (12, 23, 27). Maisel et al encontraram uma maior, porém não significativa, probabilidade de eventos adversos por IC nos doentes com alta face aos internados e diferenças acentuadas de BNP entre doentes falecidos e sobreviventes (29).

Numa revisão sistemática de 45 estudos (12), Santaguida e colegas reportam que o BNP doseado na admissão foi identificado como preditor significativo de morte por TC (HR entre 1,01 por $100\text{pg}/\text{mL}$ de BNP e 8,53) e morte cardiovascular (HR 1,47-2,2), associação mais consistente no intervalo 6-12 meses. A morbidade por TC (rehospitalizações, qualidade de vida) e eventos combinados (morbidade e mortalidade) por IC e por TC revelaram resultados inconsistentes. Também as reduções de BNP durante o tratamento e valores na alta se revelaram significativos preditores, porém igualmente com resultados inconsistentes.

Os limiares ótimos reportados foram muito variáveis, embora na maioria se tenham situado entre 350-448pg/mL.

Numa revisão de outras revisões sistemáticas sobre a utilidade prognóstica dos péptidos natriuréticos, Don-Wauchope et al reforçam a validade destes achados (28). Estes e outros autores realçam que a metodologia subjacente aos modelos preditores estudados tem sido variada e inconsistente tornando difícil quantificar o incremento do biomarcador na predição prognóstica da IC, não obstante, a informação disponível aponta para modelos com significativa discriminação de eventos adversos em que uma abordagem com múltiplas variáveis e marcadores poderá fornecer melhores resultados (30-32).

Brenden e colegas reportaram que valores intermédios de BNP se associam a menos eventos adversos, verificando-se entre eles maior prevalência de doença pulmonar que cardíaca (26). Doentes com ICa e história prévia de IC tem maior risco de eventos adversos que aqueles sem esse antecedente (24). Já em doentes com doença renal crónica concomitante não existe repercussão no valor preditivo do BNP, confirmando-se que reflete essencialmente o risco associado à doença cardíaca (33)

Comparativamente, no presente estudo as HR foram relativamente baixas, exceto para morte por IC em que se aproximaram do descrito nestas revisões. As AUROC foram também pequenas revelando baixa capacidade para predizer os eventos adversos, exceto na morte por IC (AUROC 0,855), acima do nível de relevância definido por Don-Wauchope e colegas para modelos preditores (28). Uma das explicações pode ser a amostra mais heterogénea que as estudadas nas maiorias dos estudos revistos (12, 28). Os limiares ótimos encontrados neste estudo situaram-se próximos ou ligeiramente acima de 400pg/mL, reforçando o valor prognóstico deste limiar.

A literatura mais recente sugere que o BNP doseado na alta é um melhor preditor prognóstico que o doseado na admissão, propondo alguns que níveis <400pg/mL à alta são indicadores de melhor prognóstico, além de permitir a comparação com eventuais valores medidos em ambulatório ou readmissões hospitalares (5, 8, 12). Embora ainda controverso, autores sugerem que a redução do BNP em medições seriadas durante o internamento e após a alta podem ser mais informadoras do prognóstico, uma redução superior a 30% sendo particularmente relevante (8, 10, 12). O estudo REDHOT II não identificou redução dos eventos adversos com medições seriadas de BNP face a medições prescrita à descrição do clínico (34).

A aplicação do BNP no SU replica o valor prognóstico associado a morbilidade e mortalidade devida a IC e mortalidade por TC, embora o risco associado tenha sido pequeno, exceto para mortalidade por IC, para a qual o BNP revelou boa capacidade preditiva. A heterogeneidade da amostra, mais representativa da realidade do SU, pode explicar estes valores menores de risco. A literatura reporta uma forte associação do BNP com eventos adversos, tendo sido identificado como preditor prognóstico independente para eventos associados a IC, embora não existam orientações sobre a melhor maneira de o avaliar e sua utilidade, e revelando um valor prognóstico superior aos preditores clínicos (4, 12, 29).

4.4. Limitações

O presente estudo visou conhecer melhor a realidade da utilização e a mais-valia da análise na assistência aos doentes urgentes, optando por uma abordagem que admite e integra a informação mais representativa dessa realidade. Esta abordagem acarreta algumas limitações relevantes, seguidamente discutidas.

Não existe um *gold standard* para diagnóstico de IC e nenhum dos padrões de referência tipicamente usados nos estudos de BNP (diagnósticos por equipas médicas especialistas não envolvidas no atendimento dos doentes, achados ecocardiográficos) foi aplicável neste estudo - esta foi a principal limitação deste estudo. Os padrões de referência usados (diagnósticos médicos no SU e CB), como se explica na metodologia, padecem de riscos de enviesamento (potenciais erros de mensuração) importantes que limitam a fiabilidade, comparabilidade e inferência da análise de precisão diagnóstica.

Os critérios de amostragem resultaram, potencialmente, em maior heterogeneidade clínica e nosológica face aos estudos prospetivos, mais controlados, que constituem a maioria da literatura. Isto possibilita uma análise mais realista da utilização deste marcador, porém à custa de menor precisão na colheita de dados e menor controlo das variáveis de confusão e dos fatores de enviesamento.

Os dados disponíveis nos registos clínicos foram por vezes insuficientes ou de difícil interpretação, sobretudo pela imprecisão de alguns termos. No sentido de corrigir este problema, o investigador procurou definir com os orientadores interpretações tão precisas e uniformes quanto possível e procedeu, nalguns casos (p.e. interpretação de radiografias), à análise direta dos exames disponíveis.

Este estudo não incluiu alguma informação que poderia ter melhorado os seus achados, nomeadamente sobre: hábitos alcoólicos e tabágicos, pressão arterial, marcadores de função renal, peso e altura, risco cardiovascular, eletrocardiografia, ecocardiografia e eventos adversos cardiovasculares.

Por fim, não se podem excluir perdas de seguimento desconhecidas do investigador que, ocorrendo, prejudicam o estudo de valor prognóstico do BNP realizado.

5. Conclusões e perspetivas futuras

A prevalência da IC é de 2% nos países desenvolvidos, chegando a afetar 6-10% dos indivíduos com mais de 65 anos, com custos estimados em 1-2% de todos os custos de saúde (3, 4). Este estudo visou conhecer a realidade da utilização do BNP na abordagem dos doentes com ICa no SU. As principais conclusões são:

- a) Na maioria dos casos os critérios diagnósticos clínicos de ICa reduzem a necessidade da prescrição do BNP.
- b) A precisão diagnóstica do BNP é inferior ao previsto na literatura, mas aumenta a precisão diagnóstica dos médicos.
- c) O BNP evidencia relevante valor prognóstico, sobretudo de eventos adversos devidos a IC.
- d) O limiar de 400pg/mL associa-se significativamente à confirmação diagnóstica e pior prognóstico da ICa.

No SU a clara maioria de prescrições de BNP dirige-se a doentes que se apresentam com clínica suspeita de ICa como diagnóstico diferencial, porém em cerca de metade dos casos uma abordagem clínica criteriosa permitiria o diagnóstico sem recurso ao biomarcador.

A precisão diagnóstica do BNP no SU é assinalável, embora inferior à descrita na literatura. O conhecimento do seu doseamento favorece uma maior precisão diagnóstica pelos médicos, mas requer integração com as demais informações relevantes na investigação diagnóstica. Em doentes com maior idade e comorbilidades associadas a variação do BNP pode ser necessária uma interpretação mais lata dos limiares recomendados.

Confirmou-se o valor prognóstico do BNP, sobretudo relativamente aos reinternamentos e morte causada por IC. Este valor prognóstico parece estender-se à necessidade e dose de tratamento diurético urgente e necessidade e duração de internamento imediato.

Concentrações de BNP superiores a 400pg/mL associam-se consistentemente ao diagnóstico e pior prognóstico de ICa, reforçando a sua utilidade na confirmação deste diagnóstico e instauração de uma abordagem mais intensiva e cuidadosa dos doentes.

Sugere-se investigação futura sobre:

- a) Critérios de integração e utilização de clínica e BNP para diagnóstico, orientação terapêutica e prognóstico de ICa.
- b) Validação e interpretação de limiar para confirmação diagnóstica e predição prognóstica de ICa, do intervalo dúbio entre limiares de exclusão e confirmação de ICa e ajuste dos limiares de BNP para variáveis de confusão.
- c) Integração do BNP em modelos preditores diagnósticos e prognósticos.
- d) Predição prognóstica de eventos adversos recorrentes.
- e) Intervalo de tempo no qual o prognóstico é relevante.

Bibliografia

1. Gheorghide M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JE, Cleland JG, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *European journal of heart failure*. 2010;12(5):423-33. Epub 2010/04/01.
2. Oremus M, McKelvie R, Don-Wauchope A, Santaguida PL, Ali U, Balion C, et al. A systematic review of BNP and NT-proBNP in the management of heart failure: overview and methods. *Heart failure reviews*. 2014;19(4):413-9. Epub 2014/06/24.
3. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2012;33(14):1787-847. Epub 2012/05/23.
4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(16):e147-239. Epub 2013/06/12.
5. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJV, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting 2015 2015-03-04 18:56:18.
6. Braunwald E. Biomarkers in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(20):2148-59.
7. Hill SA, Booth RA, Santaguida PL, Don-Wauchope A, Brown JA, Oremus M, et al. Use of BNP and NT-proBNP for the diagnosis of heart failure in the emergency department: a systematic review of the evidence. *Heart failure reviews*. 2014;19(4):421-38. Epub 2014/06/25.
8. Maisel AS, Daniels LB. Breathing not properly 10 years later: what we have learned and what we still need to learn. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(4):277-82. Epub 2012/07/21.
9. Dworzynski K, Roberts E, Ludman A, Mant J. Diagnosing and managing acute heart failure in adults: summary of NICE guidance 2014 2014-10-08 15:51:21.
10. Kim HN, Januzzi JL, Jr. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation*. 2011;123(18):2015-9. Epub 2011/05/11.
11. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, et al. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *European journal of heart failure*. 2015:n/a-n/a.

12. Santaguida PL, Don-Wauchope AC, Oremus M, McKelvie R, Ali U, Hill SA, et al. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: a systematic review. *Heart failure reviews*. 2014;19(4):453-70. Epub 2014/07/27.
13. Xin W, Lin Z, Mi S. Does B-type natriuretic peptide-guided therapy improve outcomes in patients with chronic heart failure? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart failure reviews*. 2014. Epub 2014/06/04.
14. Ahmad T, Fiuzat M, Pencina MJ, Geller NL, Zannad F, Cleland JG, et al. Charting a Roadmap for Heart Failure Biomarker Studies. *JACC Heart failure*. 2014. Epub 2014/06/16.
15. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. The STARD Statement for Reporting Studies of Diagnostic Accuracy: Explanation and Elaboration. *Clinical Chemistry*. 2003;49(1):7-18.
16. Meier Kea. Statistical Guidance on Reporting Results from Studies Evaluating Diagnostic Tests 2007. 01.05.2015. Available from: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm071148.htm>.
17. McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, Taube SE, Gion M, Clark GM. Reporting recommendations for tumour MARKer prognostic studies (REMARK). *Eur J Cancer*. 2005;41(12):1690-6. Epub 2005/07/27.
18. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *The New England journal of medicine*. 2008;358(20):2148-59. Epub 2008/05/16.
19. Carlson KJ, Lee DCS, Goroll AH, Leahy M, Johnson RA. An analysis of physicians' reasons for prescribing long-term digitalis therapy in outpatients. *Journal of Chronic Diseases*. 1985;38(9):733-9.
20. McCullough PA. B-Type Natriuretic Peptide and Clinical Judgment in Emergency Diagnosis of Heart Failure: Analysis From Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation*. 2002;106(4):416-22.
21. Di Bari M, Pozzi C, Cavallini MC, Innocenti F, Baldereschi G, De Alfieri W, et al. The diagnosis of heart failure in the community. Comparative validation of four sets of criteria in unselected older adults: the ICARE Dicomano Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(8):1601-8. Epub 2004/10/19.
22. Saczynski JS, Andrade SE, Harrold LR, Tjia J, Cutrona SL, Dodd KS, et al. A systematic review of validated methods for identifying heart failure using administrative data. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2012;21 Suppl 1:129-40. Epub 2012/01/25.
23. Trinquart L, Ray P, Riou B, Teixeira A. Natriuretic peptide testing in EDs for managing acute dyspnea: a meta-analysis. *The American journal of emergency medicine*. 2011;29(7):757-67. Epub 2010/09/10.
24. Boldanova T, Noveanu M, Breidthardt T, Potocki M, Reichlin T, Taegtmeyer A, et al. Impact of history of heart failure on diagnostic and prognostic value of BNP: results from the B-type Natriuretic Peptide for Acute Shortness of Breath Evaluation (BASEL) study. *International journal of cardiology*. 2010;142(3):265-72. Epub 2009/02/03.

25. Carpenter CR, Keim SM, Worster A, Rosen P. Brain natriuretic peptide in the evaluation of emergency department dyspnea: is there a role? *The Journal of emergency medicine*. 2012;42(2):197-205. Epub 2011/11/30.
26. Brenden CK, Hollander JE, Guss D, McCullough PA, Nowak R, Green G, et al. Gray zone BNP levels in heart failure patients in the emergency department: results from the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT) multicenter study. *American heart journal*. 2006;151(5):1006-11. Epub 2006/04/29.
27. Lam LL, Cameron PA, Schneider HG, Abramson MJ, Müller C, Krum H. Meta-analysis: Effect of B-Type Natriuretic Peptide Testing on Clinical Outcomes in Patients With Acute Dyspnea in the Emergency Setting. *Annals of Internal Medicine*. 2010;153(11):728-35.
28. Don-Wauchope AC, McKelvie RS. Evidence based application of BNP/NT-proBNP testing in heart failure. *Clinical biochemistry*. 2015;48(4-5):236-46. Epub 2014/12/03.
29. Maisel A, Hollander JE, Guss D, McCullough P, Nowak R, Green G, et al. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(6):1328-33. Epub 2004/09/15.
30. Ky B, French B, Levy WC, Sweitzer NK, Fang JC, Wu AH, et al. Multiple biomarkers for risk prediction in chronic heart failure. *Circulation Heart failure*. 2012;5(2):183-90. Epub 2012/03/01.
31. Santaguida PL, Don-Wauchope AC, Ali U, Oremus M, Brown JA, Bustamam A, et al. Incremental value of natriuretic peptide measurement in acute decompensated heart failure (ADHF): a systematic review. *Heart failure reviews*. 2014;19(4):507-19. Epub 2014/07/24.
32. Dunlay SM, Gerber Y, Weston SA, Killian JM, Redfield MM, Roger VL. Prognostic value of biomarkers in heart failure: application of novel methods in the community. *Circulation Heart failure*. 2009;2(5):393-400. Epub 2009/10/08.
33. Waldum B, Stubnova V, Westheim AS, Omland T, Grundtvig M, Os I. Prognostic utility of B-type natriuretic peptides in patients with heart failure and renal dysfunction. *Clinical kidney journal*. 2013;6(1):55-62. Epub 2014/01/15.
34. Singer AJ, Birkhahn RH, Guss D, Chandra A, Miller CD, Tiffany B, et al. Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatients Trial (REDHOT II): a randomized controlled trial of the effect of serial B-type natriuretic peptide testing on patient management. *Circulation Heart failure*. 2009;2(4):287-93. Epub 2009/10/08.

Anexo

Autorizações do Conselho de Administração e Comissão de Ética para a Saúde do CHTV

*Comissão de Ética
CHTV para
e parecer.
6/11/2014*

**PEDIDO DE AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA
NO CENTRO HOSPITALAR TONDELA-VISEU**

Exm^o Sr. Presidente do Conselho de Administração do
Centro Hospitalar Tondela-Viseu

Adelino Manuel Granja de Jesus Costa, estudante do Mestrado Integrado de Medicina da Universidade da Beira Interior, vem por este meio solicitar consentimento para proceder à colheita de dados necessários à prossecução do projeto de investigação clínica intitulado "Pertinência e custo-benefício da análise do péptido natriurético tipo B em doentes com diagnóstico ou suspeita de insuficiência cardíaca", sob orientação do Professor Doutor Miguel Castelo Branco e do Dr. Emanuel Correia.

O dito projeto de investigação clínica segue em anexo ao presente requerimento (adiante).

Disponibilizo-me para quaisquer esclarecimento,

Cordialmente,
Pedem deferimento,
Viseu, 28 de outubro de 2014

O estudante,

[Signature]
(Adelino Manuel Granja Jesus Costa)

O orientador,

[Signature]
(Dr. Emanuel Correia)

Aut. 19.12.2014

*Dr. Erminda Rebelo
Presidente
do Conselho de Administração*

*Aos Exmos. Diretores dos
Serviços de Cardiologia,
Patologia Clínica e
Serviço de Urgências para
análise e parecer.
6/11/2014*

*Deixa de ser de Dr. Castel
Branco, Dr. Miguel
Castelo Branco
28/10/2014*

*Dr. Miguel Castelo Branco
Diretor do Serviço de Urgências*

*Leia de autorização
após parecer favorável
(ver anexo) obtido pelos
Diretores de Serviços*

Hospital de São Tróvão - Viseu
Secretariado da Administração
Documento nº 2106
Entrada 28/10/2014
Sala: _____
Secretaria: _____



DELIBERAÇÃO

REFERÊNCIA	
Designação	Projeto de Investigação Clínica “Pertinência e custo-benefício da análise do péptido natriurético tipo B em doentes com diagnóstico ou suspeita de insuficiência cardíaca”.
Investigador Principal	Adelino Manuel Granja de Jesus Costa
Orientador	Professor Doutor Miguel Castelo Branco
Coorientador	Dr. Emanuel Correia
Promotor	Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira interior.
Serviço	Cardiologia - CHTV, EPE
Data do documento	28 de Outubro de 2014

Analisada a Proposta para realização do Projeto de Investigação Clínica “Pertinência e custo-benefício da análise do péptido natriurético tipo B em doentes com diagnóstico ou suspeita de insuficiência cardíaca”, no âmbito do mestrado integrado em Medicina da Universidade da Beira Interior do Dr. Adelino Manuel Granja de Jesus Costa, a CES deliberou nada haver a opor em relação à realização do estudo no CHTV.

A Comissão de Ética para a Saúde do CHTV