

ESCOLA DE COMANDO E ESTADO MAIOR DO EXÉRCITO
ESCOLA MARECHAL CASTELLO BRANCO

Maj Med ANA **PAULA ARRIAGA** CARVALHO SALLES

**O Peptídeo Natriurético Tipo B (BNP) como Marcador de
Prognóstico na Atenção Básica.**



Rio de Janeiro
2023

Maj Med Ana **Paula Arriaga** Carvalho Salles

**O Peptídeo Natriurético Tipo B (BNP) como Marcador Prognóstico na Atenção
Básica.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola de Comando e Estado-Maior do Exército, como requisito parcial para a obtenção do título de Especialista em Ciências Militares, com ênfase em Defesa Nacional.

Orientador: TC Med **PAULO CESAR DOS SANTOS FARIA**

Rio de Janeiro

2023

S168p Salles, Ana Paula Arriaga Carvalho

O Peptídeo Natriurético Tipo B (BNP) como Marcador de Prognóstico na atenção básica. / Ana Paula Arriaga Carvalho Salles. - 2023.

46 f. : il. ; 30 cm.

Orientação: Paulo Cesar dos Santos Faria
Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Ciências Militares) - Escola de Comando e Estado-Maior do Exército, Rio de Janeiro, 2023.

Bibliografia: f. 41-45

1. Peptídeo natriurético. 2. Prognóstico. 3. Atenção básica. 4. Endpoints. 5. Eventos cardiovasculares. I Título.

CDD 610

Major Med ANA **PAULA ARRIAGA CARVALHO SALLES**

**O PEPTÍDEO NATRIURÉTICO TIPO B (BNP) COMO MARCADOR
PROGNÓSTICO NA ATENÇÃO BÁSICA.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola de Comando e Estado-Maior do Exército, como requisito parcial para a obtenção do título de Especialista em Ciências Militares, com ênfase em Defesa Nacional.

Aprovado em _____ de 2023.

COMISSÃO AVALIADORA

Paulo Cesar dos Santos Faria – TC Med - Presidente
Escola de Comando e Estado-Maior do Exército

Leonardo Henrique Moreira – Maj QEM Membro
Escola de Comando e Estado-Maior do Exército

Paulo Comunale – Maj Int – Membro
Escola de Comando e Estado-Maior do Exército

Ao meu pai, Adilson e em memória à minha mãe, Matilde, ao meu esposo, Alessandro e as minhas irmãs, Patrícia e Renata Maria, fontes de amor e de incentivo.

AGRADECIMENTOS

A DEUS pelo dom da vida e por guiar-me todos os dias.

Aos meus pais, **Matilde e Adilson**, pelo amor, pela dedicação, pelo apoio, pelo incentivo, pela educação de qualidade, pelos princípios e valores ensinados e pelos excelentes exemplos, alicerces para as minhas realizações.

Ao meu esposo **Alessandro**, por me encorajar e por saber compreender meus prolongados períodos de ausência.

As minhas irmãs, **Patrícia e Renata Maria**, pelo incentivo e pela vibração a cada vitória.

Ao Comandante da Escola de Estado-Maior do Exército, General de Brigada Sérgio Manoel Martins Pereira Júnior pelas palavras de motivação ao longo do curso os alunos desta Escola.

Ao meu orientador TC Med Paulo Cesar dos Santos Faria, por estar presente para indicar a direção correta do início a conclusão desse projeto.

A todos aqueles que fizeram parte da minha existência, desde os primeiros momentos até os dias de hoje, pois contribuíram de alguma maneira para essa conquista.

“O cientista não é o homem que fornece as verdadeiras respostas; é quem faz as verdadeiras perguntas.”

Claude Lévi- Strauss

RESUMO

A atenção básica é a porta de entrada dos indivíduos no sistema de saúde e avaliar a ocorrência de desfecho composto (morte por qualquer causa e/ou hospitalização por causas cardiovasculares) apenas com anamnese e exame físico é desafiador. A dosagem dos peptídeos natriuréticos é uma técnica simples e acessível que pode ser utilizada com segurança na detecção de desfecho composto na atenção básica. O principal objetivo desse estudo é avaliar o desempenho do BNP como fator prognóstico em indivíduos independente da presença de insuficiência cardíaca na atenção básica. Para tanto, adotou-se uma abordagem qualitativa empregando-se a lógica dedutiva, apoiada por revisão bibliográfica (livros, revistas científicas, artigos científicos nacionais e internacionais, dissertações de mestrado, teses de doutorados e trabalhos acadêmicos), utilizando como instrumento para a coleta de dados a revisão da literatura. O presente estudo mostrou que o BNP é um preditor de mortalidade em indivíduos com ou sem insuficiência cardíaca na atenção básica e que o ponto de corte ideal do BNP na prática clínica nas unidades ambulatoriais do EB é 25 pg/mL.

Palavras-chaves: insuficiência cardíaca, fatores de risco cardiovasculares, peptídeo natriurético, mortalidade, desfechos e eventos cardiovasculares, atenção básica.

ABSTRACT

Primary care is the gateway of individual in the health system and to assess the occurrence of a composite outcome (death from any cause and/or hospitalization from cardiovascular causes). Only with anamnesis and physical examination is challenging. The dosage of natriuretic peptides is a simple and accessible technique that can be used safely in the detection of composite outcome. The main objective this study is to assess the performance of BNP as a prognostic marker in individuals with and without heart failure in primary care. However, it adopted a qualitative approach employing the deductive logic, supported by a bibliographic review, using the literature review as an instrument for data collection. The present study showed that BNP is a predictor of mortality in individuals with or without heart failure in primary care and that the ideal cutoff point for BNP in clinical practice in EB outpatient units is 25 pg/mL.

Keywords: heart failure, risk factors, natriuretic peptide, mortality, endpoints and cardiovascular events, primary health care.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACC	American College Cardiology
ANP	Peptídeo natriurético atrial (<i>atrial natriuretic peptide</i>)
BNP	Peptídeo natriurético tipo B (<i>B-type natriuretic peptide</i>)
CNP	Peptídeo natriurético tipo C (<i>C-type natriuretic peptide</i>)
DAC	Doença aterosclerótica coronariana
DCNT	Doenças crônicas degenerativas não transmissíveis
DM	Diabetes mellitus
DNP	Dendroastis peptídeo
DRC	Doença renal crônica
EB	Exército Brasileiro
ECG	Eletrcardiograma
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
EUA	Estados Unidos da América
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FUSEx	Fundo de Saúde do Exército
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IC	Insuficiência cardíaca
ICFEP	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
ICFER	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
NT-proBNP	Peptídeo natriurético N-terminal pró-cerebral (<i>Fração N-terminal pró peptídeo natriurético tipo B</i>)
OCS	Organização Civil de Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
proBNP	Pré hormônio percursor do BNP
PIASS	Programa de Interiorização das Ações de Saúde e Saneamento
PMF	Programa médico de família
PN	Peptídeos natriuréticos
PREV-SAUDE	Programa Nacional de Serviço Base de Saúde
ROC	<i>Receiver operator characteristic</i>
RVN	Razão de verossimilhança negativa
RVP	Razão de verossimilhança positiva
SUS	Sistema Único de Saúde

UFF	Universidade Federal Fluminense
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo
VE	Ventrículo esquerdo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Teste de distribuição de igualdade de sobrevivência para o nível do ponto de corte do BNP 25pg/mL, 35pg/mL, 42pg/mL e 50pg/mL.	34
Figura 2	Área sob a curva ROC	36
Figura 3	Modelo de equipamento utilizado para dosagem do BNP	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Valores de sensibilidade, especificidade, acurácia, VPP, VPN, razão de verossimilhança positiva e negativa para os diferentes pontos de corte do BNP e o desfecho composto	35
Tabela 2	Outros exames de análise clínica realizados no equipamento de BNP	38

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	OBJETIVO	15
1.1.1	Objetivo geral	16
1.1.2	Objetivo específico	16
1.2	DELIMITAÇÃO DO ESTUDO	16
1.3	RELEVÂNCIA DO ESTUDO	16
2.	METODOLOGIA	18
3.	REVISÃO DA LITERATURA	19
3.1	ATENÇÃO BÁSICA NO BRASIL	19
3.2	PEPTÍDEO NATRIURÉTICO TIPO B (BNP)	21
3.2.1	A HISTÓRIA DO BNP	21
3.2.2	BNP, OUTROS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS, FATORES DE RISCO E DOENÇA CARDIOVASCULAR	22
3.2.3	O BNP NA SALA DE EMERGÊNCIA	24
3.2.4	O BNP COMO MARCADOR PROGNÓSTICO	25
3.2.5	O BNP NA ATENÇÃO BÁSICA	26
3.3	PONTOS DE CORTE DO BNP	30
4.	RESULTADO	32
5.	DISCUSSÃO	37
6.	CONCLUSÃO	40
	REFERÊNCIAS	41

1. INTRODUÇÃO

O cenário epidemiológico mundial evidencia o aumento das doenças crônicas degenerativas não transmissíveis (DCNT), como insuficiência cardíaca (IC), diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença arterial coronariana (DAC), doença renal crônica (DRC) e etc. Diversos fatores têm contribuído para esse fenômeno, tais como: controle mais efetivo das doenças infectocontagiosas, mudanças no estilo de vida, transição demográfica e o envelhecimento populacional. No Brasil, no ano de 2019, as DCNT foram responsáveis por 74% de todas as mortes no país, com destaque para as causas cardiovasculares, neoplasias, doenças respiratórias crônicas, DM e DRC, de acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS). Nesse contexto, destaca-se a importância da atenção básica, tendo em vista, a necessidade de promoção ao acesso universal e igualitário aos serviços de saúde (WORDL HEALTH ORGANIZATION, 2019).

A atenção básica é a porta de entrada ao sistema e determina soluções as necessidades de saúde, impacta diretamente no bem-estar e no progresso da sociedade. É de grande relevância para os países que a adotaram como modelo, pois, permite o tratamento das condições crônicas, aumenta a eficiência dos cuidados, do acesso e da satisfação dos usuários, amplia as práticas preventivas e reduz as inequidades em saúde. Ao utilizar métodos voltados ao diagnóstico e à detecção do prognóstico dessas doenças, objetivos como prevenção, evolução e progressão de desfechos como mortes ou internações por causas cardiovasculares são atingidos. (MALTA et al, 2017).

Na atenção básica em saúde, em alguns países na Europa, a dosagem dos peptídeos natriuréticos é utilizada para avaliação e identificação de desfecho, como mortes por qualquer causa ou hospitalização por causas cardiovasculares em portadores de DCNT. (FAUSTO e MATTA, 2007).

Três peptídeos natriuréticos (PN) são conhecidos: a) o peptídeo natriurético do tipo A (ANP) liberado pelos átrios; b) o peptídeo natriurético do tipo B (BNP), liberado pelos ventrículos; e c) o peptídeo do tipo C (CNP), liberado pelas células endoteliais. O pré-hormônio precursor do BNP (proBNP) é um polipeptídeo de peso molecular mais alto que se divide em um hormônio ativo, o BNP, e uma cadeia de aminoácidos inativa, o Nt-proBNP. (BEREZIN, 2016).

O BNP é um polipeptídeo composto por 32 aminoácidos, cuja meia vida é de aproximadamente 20 minutos. Ele atua na homeostase cardiovascular e na modulação do crescimento celular, sua síntese ocorre nos cardiomiócitos quando o coração é agredido por uma sobrecarga de volume ou pressão o que causa o estiramento de suas fibras. As principais ações desse sistema são diurese, natriurese e vasodilatação, desse modo, protege o coração contra as elevações da pré e pós carga. Ele ainda atua na redução de fibrose e antagoniza o sistema renina-angiotensina. Esse peptídeo natriurético é o que melhor expressa a situação cardíaca, por isso, possui grande aplicabilidade clínica. (GONG et al, 2014).

A dosagem dos peptídeos natriuréticos é feita por uma técnica fácil, rápida e confiável. O BNP e o NT-proBNP têm surgido como ferramentas diagnósticas promissoras na atenção básica para detectar portadores de IC de qualquer fenótipo e sua gravidade. Os pacientes atendidos na atenção básica com frequência são oligossintomáticos e apresentam sintomas atípicos ou possuem apenas fatores de risco cardiovasculares para IC e a dosagem desses biomarcadores neste contexto pode ser a chave para a prevenção, para o diagnóstico e para o tratamento precoce da IC. (MICHALSKA-KASIAZAK et al, 2018).

Em 2017, o American College Cardiology (ACC) recomendou a dosagem do BNP e do NT-proBNP em pacientes com diagnóstico clínico de IC com a finalidade de avaliar a severidade da doença ou estabelecer prognóstico. (YANCY et al, 2018).

Em março de 2021, a Heart Failure American Association, juntamente, com a Japanese Heart Failure Society e com a Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (ESC) definiram a IC como uma síndrome clínica com sintomas e/ou sinais atuais ou anteriores ocasionados por alterações cardíacas estruturais e/ou funcionais e fundamentada por pelo menos um dos seguintes critérios: elevados níveis de peptídeos natriuréticos ou evidência concreta de congestão sistêmica. (BOZKURT et al, 2021).

Sendo assim, o presente trabalho pretende avaliar a dosagem do BNP como marcador prognóstico na atenção básica e implementar a utilização desse biomarcador, como método diagnóstico de triagem nas unidades de atendimento ambulatorial do Exército Brasileiro (EB).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Avaliar o desempenho do BNP como fator prognóstico em indivíduos independente da presença de insuficiência cardíaca na atenção básica.

1.1.2. Objetivos específicos

Com a finalidade de avaliar o desempenho do BNP como um fator prognóstico em indivíduos independente da presença de insuficiência cardíaca na atenção básica, foram levantados os seguintes objetivos específicos:

- a. Apresentar as considerações gerais sobre a atenção básica;
- b. Apresentar e elucidar aspectos relevantes relacionados aos peptídeos natriuréticos;
- c. Apresentar a aplicabilidade clínica do BNP por meio de estudos consolidados no mundo e no Brasil (incluindo os estudos realizados na atenção básica) e;
- d. Estabelecer um ponto de corte do BNP para pacientes em risco na atenção básica baseado na análise de estudos prévios, para ser aplicado nas unidades de atendimento ambulatorial do Exército Brasileiro.

1.2 DELIMITAÇÃO DO ESTUDO

O presente estudo pretende descrever o empenho do BNP como marcador prognóstico na atenção básica, com a finalidade de atender os objetivos propostos, esse estudo foi delimitado na atenção básica em saúde, analisando estudos que avaliaram o BNP em diversos países do mundo e no Brasil. Como limite temporal foi estabelecido a descoberta do BNP até os dias atuais.

1.3 RELEVÂNCIA DO ESTUDO

A relevância do estudo deve-se ao aumento da incidência das DCNT. Atualmente, as DCNT constituem um problema de saúde, pois, acarretam grandes gastos aos sistemas públicos de saúde. Elas frequentemente evoluem com complicações e morte precoce,

sequelas irreversíveis ou parcialmente reversíveis, condições que provocam internações prolongadas, afastamento das atividades laborativas, uso de tecnologias, dispositivos e/ou medicamentos de alto custo.

Associado a esse dado, tem-se a carência de profissionais especialistas na área de cardiologia e com habilitação em ecocardiografia nas unidades ambulatoriais do Exército Brasileiro (EB), acarretando elevado número de encaminhamento para Organizações Cívicas de Saúde (OCS), além disso, ressalta-se o custo alto dos equipamentos e de sua manutenção. Desse modo, identificar precocemente os indivíduos em risco de desenvolver desfecho composto independente da presença de IC, na porta de entrada do sistema de saúde, antes da admissão em níveis avançados de assistência, por meio de um exame fácil, rápido, de baixo custo e acessível como a dosagem do BNP, racionalizando o uso de tecnologias caras, promove melhoria na qualidade de vida e no bem-estar individual e coletivo, reduz gastos em saúde, à medida que permite otimizar tratamento, mitigar gastos com internação e com encaminhamentos para OCS com a realização de exames complementares, como por exemplo, ecocardiograma, minimizando os gastos do Fundo de Saúde do Exército (FUSEx), além de ser uma alternativa ao reduzido número de especialistas com habilitação em exame cardiológico de imagem no âmbito da Força.

2. METODOLOGIA

Essa pesquisa faz uma abordagem qualitativa sobre o desempenho do BNP como um fator prognóstico em indivíduos independente da presença de insuficiência cardíaca na atenção básica. Quanto a natureza da pesquisa foi do tipo aplicada, tendo em vista que os dados apresentados servirão de subsídios para estudo futuros que fazem menção à utilização da dosagem do BNP na atenção básica.

Quanto ao objetivo, esse trabalho foi de caráter descritivo, pois descreveu o resultado dos estudos mais relevantes realizados no Brasil e em outros países que avaliaram o BNP na atenção básica. A metodologia aplicada foi estudo de caso. Por fim, quanto aos procedimentos de pesquisa, o trabalho foi realizado com base em bibliografias que analisaram a aplicabilidade do BNP na comunidade e na atenção básica no âmbito nacional e internacional.

O presente estudo realizou o levantamento de dados por meio de pesquisa bibliográfica de literatura (livros, revistas científicas, artigos científicos nacionais e internacionais, dissertações de mestrado, teses de doutorados e trabalhos acadêmicos). As consultas foram baseadas nas principais fontes de pesquisa de trabalhos acadêmicos, como as plataformas digitais do PubMed, Scopus, Scielo, National Centre of Biotechnology Information, Web of Science, dentre outras fontes.

O tratamento dos dados foi realizado pela análise de estudos prévios que avaliaram o desempenho do BNP na atenção básica no Brasil e no mundo. Desse modo, concluir quanto a possibilidade da dosagem de BNP ser utilizada como ferramenta de triagem na atenção básica e implementar sua utilização nas unidades ambulatoriais do EB.

O método será limitado pelas pesquisas de revisão da literatura, com artigos científicos, trabalhos acadêmicos, revistas, etc, disponíveis em plataforma digital e pelos poucos estudos existentes no Brasil relacionados a esse biomarcador e a atenção básica.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 ATENÇÃO BÁSICA NO BRASIL

O relatório Flexner patrocinado pela Fundação Carnegie foi modelo para a medicina nos Estados Unidos (EUA) e referencial para a organização do serviço de saúde brasileiro, da década de 40 até meados da década de 80. O modelo proposto nesse relatório sofreu forte contraposição por Bertrand Dawson, na década de 20. Flexner propunha a segregação entre a medicina preventiva e a curativa e Dawson defendia a atuação médica junto ao indivíduo e a comunidade e não apenas nos hospitais de ensino especializados. Nesse contexto, surgiu pela primeira vez a ideia de atenção básica à saúde. (HÜBNER e FRANCO, 2007).

O modelo estabelecido por Dawson foi instituído inicialmente na União Soviética e posteriormente na Inglaterra, em Cuba e no Canadá. Esses países foram pioneiros na prática da medicina familiar. Na década de 60, a medicina familiar difundiu-se por alguns países da Europa, Estados Unidos da América e México. (HÜBNER e FRANCO, 2007).

No Brasil, a medicina da família foi implantada nos anos 90 com o objetivo de reorganizar a atenção à saúde e oferecer estrutura para um sistema nacional de saúde pautado nos princípios da universalidade e da intersetorialidade, nos moldes de Cuba, Inglaterra e Canadá. (HÜBNER e FRANCO, 2007).

Em 1978 realizou-se em Alma-Ata, Cazaquistão, a Conferência de Cuidados Primário em Saúde, cuja finalidade foi buscar um conceito para atenção básica em saúde. (FAUSTO e MATTA, 2007).

Ainda em 1978, o Programa de Interiorização das Ações de Saúde e Saneamento (PIASS) foi instituído pelo Governo Federal, fundamentado na prática em atenção à saúde do município de Montes Claros. Esse programa era voltado ao atendimento da população em áreas carentes como a região Nordeste, com a finalidade de agregar o uso de tecnologia simples a assistência prestada por auxiliares e agentes de saúde domiciliados na comunidade. (FAUSTO e MATTA, 2007).

A ocorrência do PIASS coincidiu com a proposta de atenção básica à saúde instituída na Conferência de Cuidados Primário em Saúde. O PIASS redefiniu a política de saúde ao propor ações descentralizadas, integração dos serviços nos diferentes níveis de atenção compondo uma rede única e reorganização da atenção. Desse modo, a atenção básica passa a ser a porta de entrada ao serviço de saúde. (FAUSTO e MATTA, 2007).

Subsequente ao PIASS, em 1981, foi instituído o Programa Nacional de Serviço Base de Saúde (Prev-Saúde), com objetivo principal de expansão da cobertura de serviço de saúde para todo o território nacional. As diretrizes do programa Prev-Saúde foram endossadas na VII Conferência Nacional de Saúde, em 1980. Não houve progressão desse programa e o modelo de atenção centralizado manteve-se como prevalente. Nesse contexto, rumo ao processo de descentralização do sistema de saúde, alguns municípios propuseram uma alternativa na organização da atenção com foco na atenção básica. Um exemplo disso, foi o Programa Médico de Família (PMF) da cidade de Niterói, no estado do Rio de Janeiro, pioneiro e bem-sucedido na atenção básica do Brasil (TEXEIRA et al, 1999).

O Projeto Niterói implantado no ano de 1982 foi o embrião do PMF. Esse projeto tinha o objetivo de intervir de maneira favorável no perfil de morbimortalidade do município, além de promover a integração, hierarquização e a reformulação do serviço de saúde. (TEXEIRA et al, 1999).

No final da década de 80 e início da década de 90, a população de Niterói sofreu com as epidemias de dengue e meningite. Esse fato intensificou o intercâmbio técnico-científico entre os profissionais de Cuba e da cidade de Niterói para reorganizar a atenção básica à saúde. (TEXEIRA et al, 1999).

Em 1991, foi formulado o PMF de Niterói. Em 1992, foi implantado o 1º módulo do programa na cidade com base no modelo cubano de medicina familiar, adaptado às condições locais e respeitando os princípios do Sistema Único de Saúde (SUS). (TEXEIRA et al, 1999).

O principal estudo nacional que analisou as aplicabilidades da dosagem do BNP na atenção básica foi realizado pela Universidade Federal Fluminense (UFF) englobando pacientes cadastrados no PMF de Niterói.

3.2 PEPTÍDEO NATRIURÉTICO TIPO B

3.2.1 A HISTÓRIA DOS PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS

Kisch, em 1956, em um estudo envolvendo porcos da Índia, identificou por meio de microscopia eletrônica grânulos em células atriais semelhantes aos encontrados em glândulas endócrinas. Neste mesmo ano, Henry e Pearce observaram aumento no débito urinário de um cão ao introduzir e inflar um balão em seu átrio esquerdo, fundamentando assim, a ideia de que o coração possui funções endócrinas, inicia-se assim a história dos PN. Anterior a esses estudos, os principais reguladores da natriurese eram o sistema renina-angiotensina-aldosterona e a vasopressina. (KISCH e HENRY, 1956).

Braunwald et al. já havia verificado a síntese de norepinefrina pelo coração, porém, em 1964, esses autores descreveram o coração como um órgão com funções endócrinas e incentivaram a realização de pesquisas futuras nessa linha por outros investigadores. (BRAUNWALD et al, 1964).

Adolfo J. de Bold e colaboradores, no ano de 1981 ao realizarem experimentos com ratos observaram natriurese intensa por elevada diurese e alta excreção de sódio após injeção de extrato de tecido atrial. Esses pesquisadores identificaram um substrato no interior desses grânulos atriais responsável pela natriurese e diurese em órgãos afastados dos rins, definindo o coração como um componente do sistema endócrino. A substância contida nesses grânulos atriais foi considerada um hormônio e recebeu a denominação de peptídeo natriurético atrial. Ao infundirem por via intravenosa extrato de tecido ventricular nesses animais não verificaram os mesmos fenômenos. (DE BOLD et al, 1981).

Kangawa e Matsuo, em 1984 identificaram a estrutura do ANP. O ANP é um peptídeo de 28 aminoácidos que possui um anel com 17 aminoácidos e por ponte dissulfeto é fechado entre dois resíduos de cisteína. O ANP foi o primeiro membro da família dos peptídeos com ação diurética, natriurética e vasodilatadora a ser descoberto. O ANP é abundante em ambos os átrios cardíacos e está presente em outros tecidos. (KANGAWA e MATSUO, 1984).

Outro peptídeo com ações diuréticas e natriuréticas foi descoberto por Sudoh et al. em 1988. Esse peptídeo foi extraído do cérebro de porco e denominado peptídeo natriurético cerebral, composto por 32 aminoácidos, dos quais 17 deles compõem seu anel. O peptídeo natriurético cerebral é encontrado no cérebro, na circulação periférica e em

maiores concentrações no tecido miocárdico, por essa razão deixou de ser chamado peptídeo natriurético cerebral e passou a ser nominado BNP. (SUDOH et al, 1988).

Hoje, sabe-se que a maior concentração do ANP e do BNP está no coração. Estes peptídeos são geneticamente distintos, pois, observa-se entre eles mudanças em 7 aminoácidos que divergiram em estágios precoce da codificação. (SUDOH et al, 1988).

Ambos os peptídeos (ANP e BNP) antagonizam os efeitos da angiotensina II na reabsorção de sódio, na secreção de aldosterona, no tônus e no crescimento vascular e suas concentrações plasmáticas elevam-se em resposta a distensão do tecido atrial. (NADINE e NETO, 2004).

O peptídeo natriurético tipo C foi descoberto no cérebro de porco em 1990 por Sudoh et al. Esse peptídeo possui uma estrutura de cadeias laterais de dois tipos, o peptídeo natriurético tipo C-53, contendo 53 aminoácidos e o peptídeo natriurético tipo C-22 que abrange 22 aminoácidos, ambos com 17 aminoácidos no anel. Ele é encontrado no cérebro, células endoteliais e em baixas concentrações no plasma. (SUDOH et al, 1990).

Em 1998 foi identificado por Stein e Levin, o peptídeo natriurético dendroaspsis (DNP), derivado do veneno de cobra da espécie *Dendroaspsis angusticeps*. Destaca-se que existem poucos estudos na literatura relacionados ao DNP. (STEIN e LEVIN, 1998).

Os PN foram incluídos no inventário de testes diagnósticos para identificação da IC em 2001 de acordo com orientações da ESC e nesse mesmo ano começou a ser utilizado no Brasil. (VILLACORTA, 2008).

3.2.2 BNP, OUTROS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS, FATORES DE RISCO E DOENÇA CARDIOVACULAR

Greenwald et al. em 1988 realizaram um estudo com ratos imunizados contra o seu próprio peptídeo natriurético atrial e observaram que não houve excreção normal de água, confirmando a ação dos PN contra a retenção hídrica e o excesso de sal. (GREENWALD et al, 1988).

Diversos estudos em humanos permitiram a utilização dos PN no tratamento de insuficiência renal, hipertensão arterial sistêmica e IC. (GREENWALD et al, 1988).

A identificação da presença de disfunção sistólica e/ou diastólica do VE apenas por exame clínico, eletrocardiograma (ECG) de repouso e telerradiografia do tórax, geralmente, não é possível e há necessidade de outras ferramentas diagnósticas, como a dosagem dos

PN. A dosagem desses peptídeos no diagnóstico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) é bem estabelecida. No fenótipo da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP), responsável por 40-50 % dos casos de IC e elevada prevalência em indivíduos com idade maior que 60 anos, cujo mecanismo principal é a disfunção diastólica do VE, a utilização da dosagem dos PN como método diagnóstico tem aumentado nos últimos anos. (SILVA et al, 2003).

Um estudo envolvendo 400 pacientes foi realizado com o objetivo de diagnosticar disfunção diastólica do VE por Krishnaswamy et al., medidas da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e do BNP foram obtidas. Nos pacientes com disfunção sistólica, os níveis de BNP variaram de 416 ± 413 pg/mL e naqueles com disfunção diastólica, os níveis de BNP variaram de 391 ± 89 pg/mL. (KRISHNASWAMY et al, 2011).

Posteriormente, Lubien et al. estudaram 294 pacientes com função sistólica normal do VE encaminhados para avaliação dos padrões de enchimento ventricular esquerdo pelo ecocardiograma com Doppler. Nos pacientes com disfunção diastólica do VE, a dosagem do BNP variou de 286 ± 31 pg/mL, aqueles com disfunção diastólica mais severa, grau III, o BNP variou de 408 ± 66 pg/mL, os pacientes que apresentaram função diastólica do VE normal, o BNP variou 33 ± 3 pg/mL. Esse estudo foi pioneiro em avaliar ao ecocardiograma com Doppler os diferentes padrões de enchimento ventricular esquerdo e correlacionar com a dosagem do BNP, concluindo que na presença de disfunção diastólica do VE essa dosagem é confiável. (LUBIEN et al, 2002).

Tanto o estudo de Krishnaswamy et al. como o de Lubien et al. concluíram que não é possível diferenciar a disfunção sistólica da disfunção diastólica do VE apenas com a dosagem do BNP. A presença de nível normal de BNP e função sistólica do VE inalterada descarta a presença de IC e dispensa a realização do ecocardiograma com Doppler, contudo, na presença de função sistólica VE dentro da normalidade, clínica de IC e níveis elevados de BNP é provável o diagnóstico de disfunção diastólica do VE. (KRISHNASWAMY et al, 2011 e LUBIEN et al, 2002).

Em relação ao ecocardiograma com Doppler, o estudo de Zuber et al. demonstrou que o nível de BNP em pacientes com disfunção sistólica e diastólica do VE concomitante foi 625 ng/L. Aqueles com disfunção sistólica e/ou diastólica do VE isoladas, os valores do BNP foram 184 ng/L e 195 ng/L. Os pacientes com função sistólica e diastólica do VE normais apresentaram média de BNP de 103 ng/L. (ZUBER et al, 2009).

Um estudo realizado em 2002, por Ogawa et al. avaliou as características preditivas e a relação custo-benefício da utilização do BNP em comparação com outros métodos

diagnósticos, como por exemplo, ECG de repouso, ecocardiograma e telerradiografia do tórax. Foram analisados dados de 130 pacientes com sintomas sugestivos de IC, desses 86 tiveram a confirmação de doença cardíaca. A dosagem do BNP foi precisa, mais sensível e específica que os outros métodos. (OGAWA et al, 2002).

O BNP é medido em pacientes com fatores de risco cardiovasculares para IC, como por exemplo, DM e DAC. Os pacientes diabéticos estão mais expostos a eventos isquêmicos coronarianos, a IC, a disfunção sistólica e/ou diastólica do VE. A identificação precoce desses pacientes é fundamental na prática clínica e o BNP é um método fácil e possui baixo custo-benefício. (SILVA et al, 2003).

Ao analisar uma amostra do estudo OPUS TIMI 16 concluiu-se que os níveis de BNP elevados estavam relacionados a estenose coronariana moderada e teste ergométrico positivo. (CANNON et al, 2000).

Maisel et al. com a finalidade de rastrear indivíduos diabéticos com disfunção ventricular pela dosagem do BNP estudaram 111 pacientes diabéticos encaminhados para realizarem ecocardiograma no Sistema de Saúde dos Veteranos de San Diego. Os resultados dos níveis de BNP no estudo para avaliação da função ventricular normal, disfunção sistólica ou disfunção diastólica do VE foram respectivamente: 39 ± 8 pg/mL, 379 ± 138 pg/mL e 479 ± 106 pg/mL. Os pacientes com disfunção sistólica e diastólica do VE concomitante apresentaram níveis de BNP de 958 ± 169 pg/mL. Esse estudo confirmou a segurança do BNP em detectar disfunção ventricular precoce em pacientes assintomáticos. (MAISEL et al, 2001).

3.2.3 O BNP NA SALA DE EMERGÊNCIA

Bassan et al. estudaram 631 pacientes admitidos no serviço de emergência do Hospital Pró-Cardíaco, com dor ou desconforto precordial de 12 horas de evolução, sem supra do segmento ST ao eletrocardiograma de repouso. Esses pesquisadores incluíram no protocolo diagnóstico a dosagem do BNP juntamente com outros marcadores de injúria miocárdica (CKMB massa e troponina) e concluíram que o BNP no ponto de corte de 100 pg/mL foi mais sensível (70.8 %) que a CKMB massa (45.8 %) e a troponina (50.7 %) na admissão, com especificidade de 68.9 %. Isso se justifica porque na cascata isquêmica aguda a morte celular miocárdica é um evento final e a disfunção sistólica e diastólica do VE marca a fase inicial da injúria miocárdica. (BASSAN et al, 2005).

Em 2001, o Hospital Pró-Cardíaco, no Rio Janeiro, incluiu a dosagem do BNP no serviço de emergência. Villacorta et al. realizaram um ensaio cujo resultado dos primeiros 70 pacientes admitidos no setor de emergência com queixa de dispneia aguda demonstrou que os pacientes portadores de IC apresentaram pontos de corte do BNP mais elevados (990 ± 550 pg/mL) com sensibilidade de 100 %, valor preditivo positivo (VPP) de 97.3 %, especificidade 97.1 % e valor preditivo negativo (VPN) de 100% e os pacientes sem IC a concentração plasmática do BNP foi 80 ± 67 pg/mL. O ponto de corte do BNP adotado no referido estudo foi 200 pg/mL. (VILLACORTA e MESQUITA, 2006).

O valor do BNP no diagnóstico da IC foi confirmado em 2002, por Maisel et al. ao utilizar o imunoensaio fluorescente (Triage, Biosite) para detectar sua concentração no plasma ou sangue de 1586 indivíduos admitidos com queixa de dispneia persistente, em salas de emergência da França, Noruega e EUA, no período de abril de 1999 a dezembro de 2000. Esses autores confirmaram dados de pesquisadores anteriores de que a concentração de BNP na circulação correlaciona-se diretamente com a gravidade e o mau prognóstico da IC. O valor de referência do BNP para IC aguda é 100 pg/mL e os padrões de acurácia para especificidade é de 76 %, 90 % para sensibilidade, 79 % para o VPP, 89 % para VPN e acurácia de 83 %. (MAISEL et al, 2002).

Outros dois estudos controlados, randomizados, relacionados a sala de emergência e a presença de dispneia aguda avaliaram os peptídeos natriuréticos, seu custo-benefício e sua segurança. O estudo Basel adicionou a avaliação clínica, dosagem única de BNP e concluiu que houve redução no intervalo para o início do tratamento correto, dos custos gerais com internação hospitalar em 26 % e diminuição do período médio de hospitalização, esses fenômenos persistiram pelos seis meses subsequentes. (MUELLER et al, 2006).

A dosagem dos PN nos departamentos de emergência é bem estabelecida, apresentando-se com alta sensibilidade e um valor preditivo negativo ideal. (MOE et al, 2007).

3.2.4 O BNP COMO MARCADOR PROGNÓSTICO

O estudo PONTIAC randomizou 300 pacientes diabéticos tipo 2, sem doença cardíaca prévia, com concentração plasmática de BNP > 125 pg/mL por 3 anos e observou que esse biomarcador é um forte preditor de risco primário de eventos cardíacos. (HUELSMANN et al, 2013).

Lemos et al. observaram que os níveis elevados de BNP nos casos de síndrome coronariana aguda (infarto agudo do miocárdio com ou sem supra desnível do segmento ST ou angina instável) estão relacionados a risco de morte, IC ou infarto agudo do miocárdio em 30 dias e 10 meses. Os pacientes que sobreviveram ao evento coronariano agudo tinham níveis de BNP médio de 80 pg/mL e os que evoluíram para óbitos em 30 dias após o evento coronariano agudo possuíam níveis de BNP médio de 153 pg/mL, independentemente da idade, de alteração do segmento ST, dos níveis de troponina, da existência de insuficiência renal, presença ou ausência de IC. O estudo concluiu que o BNP dosado isoladamente nos primeiros dias após os sintomas de síndrome coronariana aguda teve poder preditivo e elevou o risco de mortalidade nesses pacientes. Esse dado pode estar associado a ativação neuro-hormonal. (LEMOS et al, 2001).

O papel dos PN como marcador diagnóstico e fator prognóstico foi evidenciado pelo estudo de Tsutamoto et al. Esses pesquisadores quantificaram o risco de morte por causas cardíacas ao avaliarem a concentração do BNP em pacientes com IC congestiva e disfunção ventricular esquerda crônica sintomática. Os cientistas concluíram após acompanhar 85 pacientes por um período de seguimento de dois anos que a concentração plasmática de BNP é um marcador prognóstico e que a alta concentração do BNP expressa a severidade da IC congestiva. (TSUTAMOTO et al, 1997).

O estudo STOP-HF avaliou pacientes atendidos por médicos clínicos na atenção básica e por especialistas, os pacientes propensos a doenças cardíacas realizaram exame de ecocardiograma com Doppler e dosaram o BNP, aqueles cuja dosagem do BNP foi > 50 pg/mL apresentaram mortes por desfechos cardiovasculares maiores, como arritmia, acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório, infarto agudo do miocárdio, IC, tromboembolismo pulmonar e periférico e foram mais hospitalizados por descompensação aguda. (LEDWIDGE et al, 2013 e 2015).

3.2.5 O BNP NA ATENÇÃO BÁSICA

Na atenção básica, a confirmação do diagnóstico de IC é complexa, em virtude dos obstáculos que se apresentam, tais como: presença de sinais e sintomas subclínicos, idade avançada dos pacientes associada a comorbidades e o acesso restrito ao exame de ecocardiograma unidimensional com Doppler. Realizar um diagnóstico preciso com apenas anamnese e exame físico é desafiador, desse modo, diferentes autores defendem

que a dosagem do BNP na atenção básica é um método seguro, com resultado imediato e preciso para exclusão de função ventricular esquerda sistólica assintomática ou sintomática e/ou diastólica. (SCHAUFELBERGER et al, 2004).

Outro estudo coorte, HABIT monitorou o uso do BNP em residência. Os pacientes dosavam o BNP diariamente, informavam o peso e a presença de sintomas. Aqueles que apresentaram aumento de uma unidade de BNP correlacionaram-se com maiores chances de descompensação clínica aguda da IC. (MAISEL et al, 2013).

Ao analisar alguns estudos na atenção básica que pesquisaram a concentração plasmática de BNP em portadores IC, conclui-se que ele é excelente marcador de morbimortalidade e de eventos cardíacos adversos quando há descompensação aguda. (CARDARELLI, et al, 2003).

Os pacientes com ICFER e ICFEP têm alta mortalidade e morbidade causadas pela própria enfermidade e pela faixa etária mais elevada. Um estudo realizado na Inglaterra, envolvendo 532 pacientes, seguidos por 6.4 anos, avaliados clinicamente e por métodos complementares, ECG de repouso, ecocardiograma e dosagem de BNP demonstrou sobrevida em cinco anos de 34 % para níveis médios de BNP de 135 pg/mL e de 81 % para níveis médios de BNP de 28 pg/mL. Esse estudo confirmou que há uma correlação significativa entre níveis de BNP e mortalidade e comprovou que o BNP é um preditor de mortalidade na população atendida na atenção básica e está associado a disfunção ventricular esquerda. Contudo, o valor do BNP na atenção básica não é bem estabelecido, pois sofre influência da idade e do gênero, dados já descritos em outros ensaios. (ADLAM et al, 2003).

O estudo de Roxana et al. observou que pacientes portadores de DAC manifestaram risco de morte em 01 ano com níveis elevados de BNP. (ROXANA et al, 2019).

O estudo de Alehagen et al. realizado na atenção básica, englobando 474 pacientes suecos com idade variando entre 65-82 anos, residentes na população rural, a sobrevida foi menor nos quartis mais elevados do BNP, com morte por causas cardiovasculares sendo responsável por 70% das causas de morte nesses pacientes. (ALEHAGEN et al, 2005).

A pesquisa de Tsuchida et al. envolveu 3123 indivíduos do ambulatório de clínica geral no Japão. Este estudo utilizou diferentes pontos de corte do BNP (20, 40, 100, 200 e 500 pg/mL) e constatou que níveis de BNP \geq 100 pg/mL correlacionou-se com desfecho composto e mortalidade por todas as causas, independente da presença de doença cardíaca. (TSUCHIDA e TANABE, 2008).

O estudo de Framingham realizado na comunidade englobou 3346 pacientes sem IC, seguidos por 5.2 anos. Pacientes com níveis plasmáticos de BNP > 20 pg/mL apresentaram desfechos cardiovasculares, dos quais 119 evoluíram para óbito por causas cardiovasculares e 79 tiveram o 1º evento cardiovascular (acidente vascular cerebral, fibrilação atrial, tromboembolismo pulmonar ou cerebral, doença arterial coronariana). Os níveis plasmáticos elevados de BNP foram associados com 27% do aumento do risco de morte, 28% do aumento do risco para um 1º evento e 77% da elevação do risco para desenvolver IC. Assim como os estudos descritos anteriormente esse trabalho evidenciou que o BNP foi preditor de eventos cardiovasculares. (WANG et al, 2004).

No STOP-HF estudo realizado na atenção primária, aqueles cuja dosagem do BNP foi > 50 pg/mL apresentaram mortes por desfechos cardiovasculares e mais hospitalização por descompensação aguda. (LEDWIDGE et al, 2015).

Hejl et al em um estudo coorte na atenção básica na Dinamarca, envolvendo 61665 pacientes, por um período médio de 4.36 anos, evidenciou pacientes com IC e concentrações plasmáticas de BNP > 100 ng/L relaciona-se com todas as causas de mortes e que a sobrevida é reduzida em pacientes cujo nível plasmático do BNP encontra-se > 35ng/L. (HEJL et al, 2018).

No estudo de York et al, os níveis plasmáticos elevados de BNP permite identificar pacientes com maior chance de morte mesmo na ausência de IC. Nessa pesquisa, o BNP foi preditor de risco aumentado de morte independente da presença de IC de qualquer fenótipo. (YORK et al, 2018).

Ressalta-se um estudo brasileiro, pioneiro na avaliação do BNP na atenção básica, o estudo DIGITALIS. O estudo DIGITALIS foi realizado pela Universidade Federal Fluminense. Os pacientes que participaram desse estudo eram cadastrados no PMF de Niterói. Esse estudo ocorreu em duas fases. Na fase I, a coleta de dados foi no período de julho de 2011 a dezembro de 2012. Essa fase envolveu 633 pacientes com o objetivo de identificar qual o ponto de corte do BNP capaz de identificar a presença de IC com fração de ejeção reduzida, intermediária e preservada concluindo que o ponto de corte ideal do BNP para esse contexto é 42 pg/mL. Após cinco anos, os pacientes foram revisitados para verificação de ocorrência de desfecho composto (morte por qualquer causa ou hospitalização por doença cardiovascular), correspondendo a fase II do estudo DIGITALIS. Os dados dessa fase foram colhidos no período de janeiro de 2016 a setembro de 2017. Essa fase do estudo englobou 560 pacientes (63.4% mulheres), de ambos os sexos com idade igual ou maior que 45 anos (59.6 ± 10.4 anos), com 11,4% dos participantes evoluindo

com desfecho composto. Houve perda de 73 pacientes entre a fase I e II. (JORGE et al, 2011).

3.3 PONTOS DE CORTE DO BNP EM RELEVANTES ESTUDOS

Não há consenso sobre o ponto de corte ideal do BNP na atenção básica. Os valores aplicados na sala de emergência não devem ser utilizados na atenção básica. Outro ponto importante é que a concentração plasmática do BNP é alterada por fatores como: idade, sexo feminino, outras doenças cardíacas, fatores de risco cardiovasculares, obesidade, condições associadas com o fenótipo da ICEP, doença renal crônica, uso de medicações de ação cardiovasculares, características observadas nos pacientes atendidos na atenção básica. (SCHAUFELBERGER et al, 2004).

Há controvérsia entre as diretrizes da ESC, da Sociedade Canadense e a Sociedade Brasileira de Cardiologia. (YORK et, 2018).

A diretriz da ESC propõe um ponto de corte para o BNP de 35 pg/mL (PONIKOWSKI et al, 2016).

A diretriz canadense, o ponto de corte para o BNP é de 50 pg/mL. (EZEKOWITZ et al, 2017).

A diretriz brasileira de insuficiência cardíaca estabeleceu para pacientes ambulatoriais o ponto de corte do BNP > 35-50 pg/mL. O ponto de corte do BNP > 35pg/mL é mais sensível e segue a diretriz do ESC e o ponto de corte do BNP > 50pg/mL é mais específico e segue a diretriz canadense. (ROHDE et al, 2018).

Zaphiriou et al. determinaram o ponto de corte do BNP de 100 pg/mL para excluir IC em pacientes com sintomas novos ou recentes na atenção básica. (ZAPHIRIOU et al, 2005).

Os autores Morrison, Harrison e Nielsen realizaram estudos na atenção básica utilizando as medidas dos níveis de BNP como parâmetros para diagnóstico diferencial de dispneia, avaliação de endpoints após alta hospitalar e determinação de um referencial de corte para esses marcadores.

Morrison et al. relataram uma sensibilidade 86 % para um valor de BNP de 94 pg/mL no diagnóstico diferencial entre dispneia por IC e dispneia por causas pulmonares. (MORRISON et al, 2001).

No estudo prospectivo de Harrison et al. na atenção básica a concentração plasmática inicial de BNP de 480 pg/mL apresentou sensibilidade de 68 %, especificidade de 88 % e acurácia de 85 % para endpoints como morte, admissão em salas de emergência e admissões hospitalares seis meses após alta hospitalar. (HARRISSON et al, 2002).

Em relação ao estudo de Nielsen et al. que ocorreu na atenção básica com 345 pacientes participantes, o ponto de corte para o BNP foi 93 pg/mL, com um VPN de 97 % e VPP de 57 %. (NIELSEN et al, 2004).

A diretriz da ESC de 2012 para diagnóstico e tratamento da IC aguda ou crônica propôs um ponto de corte para o BNP de 100 pg/nL e 35 pg/nL, e para o NT- proBNP de 300 pg/nL e 125 pg/nL, respectivamente, para os pacientes agudos e para os crônicos, minimizando os falsos negativos. A sensibilidade e a especificidade do BNP e NT- proBNP são mais baixas nos pacientes crônicos. (PONIKOWSKI et al, 2016).

Em 2019 foi validado o ponto de corte do BNP de 35 pg/mL como ideal para excluir IC, após estudo realizado na comunidade, no município de Niterói, região metropolitana do Rio de Janeiro, envolvendo 633 pacientes, com idade 45-99 anos, de ambos os sexos. Esse ponto de corte apresentou no ensaio, sensibilidade de 98 %, especificidade de 87 %, VPN de 100 % e VPP de 44 % e é o mesmo estabelecido pela diretriz do ESC. (Martins et al, 2019).

O estudo Digitalis realizado na atenção básica, no PMF de Niterói utilizou diversos pontos de corte do BNP para detectar desfechos como morte por todas as causas e/ou hospitalização por causas cardiovasculares e considerou o valor do BNP de 25 pg/mL, o ponto de corte que identificou desfechos composto na população estudada. (VILLACORTA et al, 2022).

4. RESULTADO

O presente estudo realizou uma revisão da literatura com a finalidade de analisar o BNP como marcador prognóstico e estabelecer o ponto de corte ideal do BNP na atenção básica. Ensaio realizados em países como EUA, Dinamarca, Japão e Brasil evidenciaram a importância do BNP como preditor de mortalidade e desfechos na atenção básica e em ambulatório de clínica médica, cita-se como exemplo, os estudos de York et al., Hejl et al., Tsuchida et al., Framingham e o Estudo Digitalis.

O BNP é um forte marcador prognóstico de morte e/ou hospitalizações por doenças cardiovasculares. O risco de morte por qualquer causa ou hospitalização por doenças cardíacas é maior com níveis mais elevados do BNP tanto nos indivíduos sem IC como naqueles com IC de qualquer fenótipo, sendo assim, a dosagem desse biomarcador na atenção básica é aplicável na prática clínica.

O ponto de corte do BNP é bem estabelecido na sala de emergência, contudo, há controvérsia na atenção básica. A diretriz da ESC propõe um ponto de corte para o BNP de 35 pg/mL, na diretriz Canadense, o ponto de corte para o BNP é de 50 pg/mL e a diretriz brasileira de IC estabeleceu para pacientes ambulatoriais o ponto de corte do BNP > 35-50 pg/mL.

Em relação ao ponto de corte do BNP esse estudo sugere que o ponto de corte ideal para aplicabilidade nas unidades ambulatoriais do EB é 25 pg/mL. O ponto de corte do BNP de 25 pg/mL foi considerado ideal baseado no ponto de corte do BNP encontrado na fase II do estudo Digitalis que analisou morte por qualquer causa e/ou internações por causas cardiovasculares. O estudo Digitalis foi o referencial dessa pesquisa, pois é um estudo nacional realizado pela UFF que englobou 560 indivíduos de ambos os sexos, com idade maior ou igual a 45 anos cadastrados no PMF de Niterói, estado do Rio de Janeiro, portanto, os participantes possuem características demográficas, sócio – econômica e culturais semelhantes aos indivíduos das demais regiões do país e dos usuários do EB.

O estudo Digitalis na fase II selecionou diversos pontos de corte do BNP variando de 20 pg/mL a acima de 100 pg/mL e avaliou nessa fase, os seguintes pontos de corte do BNP: 25 pg/mL, 35 pg/mL, 42 pg/mL e 50 pg/mL.

O ponto de corte de 25 pg/mL foi utilizado no estudo Digitalis por aproximar - se do ponto de corte do BNP (> 20 pg/mL) que identificou desfechos cardiovasculares no estudo de Framingham realizado na comunidade.

O ponto de corte do BNP de 35 pg/mL foi utilizado por ser o proposto pela diretriz da ESC e o de 50 pg/mL foi o ponto de corte proposto pela diretriz Canadense e o ponto de corte de 42 pg/mL foi o ponto de corte encontrado na fase I do próprio estudo Digitalis para detectar IC.

A curva de sobrevida para os pontos de corte do BNP avaliados no estudo Digitalis (25, 35, 42 e 50 pg/mL) apresentou significância estatística (p valor <0.0001) tanto para o grupo que evoluiu com desfechos como para o grupo que evoluiu com desfechos (morte por qualquer causa e/ou hospitalizações por causas cardiovasculares).

O gráfico de Kaplan–Meier (figura 1) expressa a diferença de sobrevida entre os dois grupos, sem e com desfechos. A linha do gráfico de Kaplan- Meier representada pela cor azul expressa a sobrevida dos indivíduos que não apresentaram desfecho composto e a linha na cor verde expressa a sobrevida dos indivíduos que apresentaram desfecho composto.

Houve diferença na sobrevida para o grupo sem desfechos e com desfechos em todos os níveis de ponto de corte do BNP analisados no estudo Digitalis.

Para o ponto de corte do BNP 25 pg/mL ocorreu diferença na sobrevida, com o grupo sem desfechos apresentando uma maior sobrevida em relação ao grupo com desfechos. Condição semelhante é verificada no ponto de corte do BNP 35 pg/mL, contudo, ao observar o gráfico verifica-se que no ponto de corte de 25 pg/mL, a sobrevida no grupo com desfechos é pior. A sobrevida para o grupo sem desfechos sofre pouca variação quando se compara os dois pontos de corte do BNP (figura 1 A e 1 B).

Em relação aos níveis de ponto de corte do BNP acima de 35 pg/mL, observa-se diferença na sobrevida para o grupo sem e com desfechos tanto no ponto de corte 42 pg/mL como no ponto de corte 50 pg/mL (figura 1 C e 1 D), porém, a taxa de sobrevida em ambos os pontos de corte do BNP é mais elevada no grupo com desfechos, sendo discretamente melhor no ponto de corte do BNP de 42 pg/mL. A ocorrência de desfechos é muito semelhante nos dois pontos de corte.

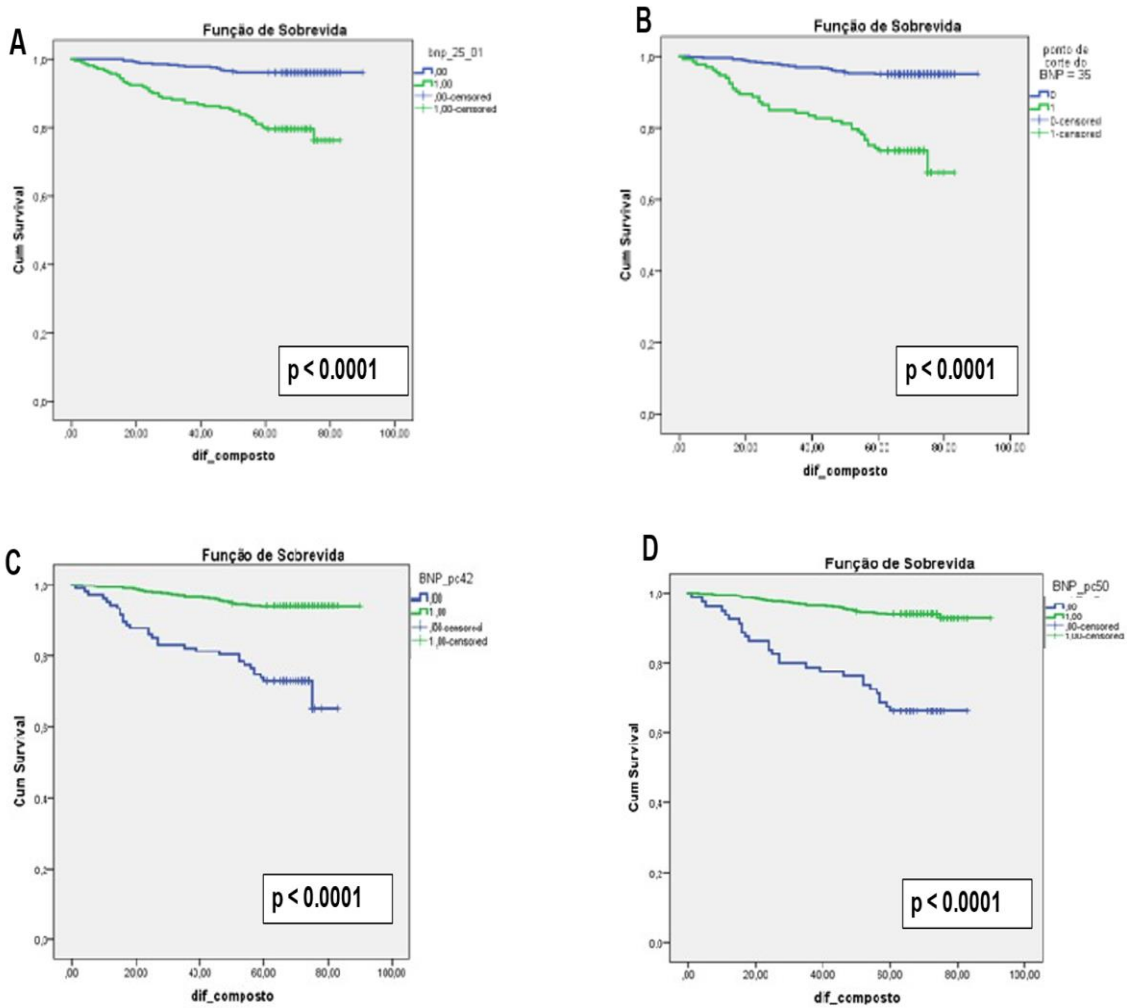


Figura 1. Teste de distribuição de igualdade de sobrevivência para os pontos de corte do BNP 25 pg/mL (A), 35 pg/mL (B), 42 pg/mL (C) e 50 pg/mL (D).

Fonte: Estudo Digitalis.

Os valores de sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), razão de verossimilhança positivo (RVP) e Razão de verossimilhança negativo (RVN) para os quatros pontos de cortes do BNP analisados na fase II do estudo Digitalis estão expressos na tabela 1.

Tabela 1. Valores de sensibilidade, especificidade, acurácia, VPP, VPN, RVP e RVN para os pontos de corte do BNP e o desfecho composto.

Ponto de corte do BNP	Sensibilidade	Especificidade	Acurácia	VPP	VPN	RVP	RVN	Valor p(*)
≥25 pg/mL	72 %	71 %	71 %	24 %	95 %	24 %	95 %	<0.0001
≥35 pg/mL	56 %	84 %	81 %	31 %	94 %	31 %	94 %	<0.0001
≥42 pg/mL	48 %	87 %	82 %	42 %	93 %	32 %	93 %	<0.0001
≥50 pg/mL	42 %	90 %	85 %	36 %	92 %	36 %	92 %	<0.0001

VPN valor preditivo negativo; VPP valor preditivo positivo; RVN razão de verossimilhança para teste negativo
RVP razão de verossimilhança para teste positivo; (*) Pearson Chi-Square.

Fonte: Estudo Digitalis.

No estudo Digitalis, o ponto de corte do BNP ≥ 25 pg/mL apresentou sensibilidade 72 %, especificidade 71 %, acurácia 71 %, VPP 24 %, VPN 95 %, RVP 24 % e RVN 95 % para identificar desfecho composto (morte por qualquer causa e/ou hospitalização por causas cardiovasculares), por isso é considerado o ponto de corte ideal do estudo. Os demais cortes de BNP ≥ 35 , 42 e 50 pg/mL apresentaram baixa sensibilidade e alta especificidade, alta acurácia, alto VPN e RVN e baixo VPP e RVP.

A Receiver operator characteristic (ROC) para o BNP no ponto de corte 25 pg/mL detectar desfecho composto foi 0.745 com 95 % de intervalo de confiança (IC) e variação mínima e máxima (0.672-0.817) e significância estatística ($p < 0.001$), (figura 2).

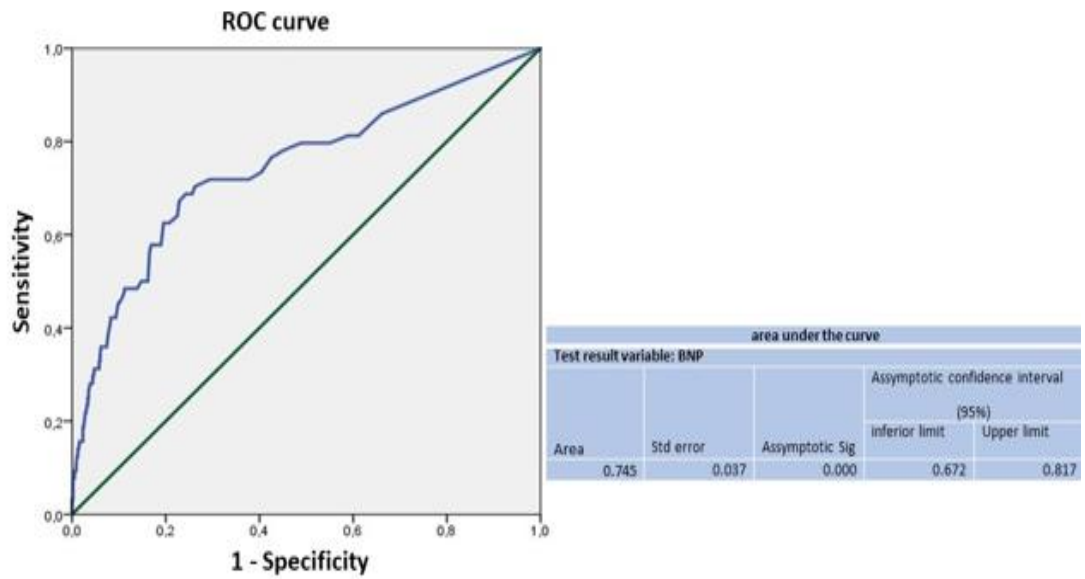


Figura 2. Área sob a curva Roc para o ponto de corte de 25 pg/mL.

Fonte: Estudo Digitalis.

Diante do exposto acima, sugere - se aplicar nas unidades ambulatoriais do EB, o ponto de corte do BNP de 25 pg/mL, o mesmo encontrado no estudo Digitalis para identificar precocemente desfecho composto (morte por qualquer causa e/ou internações por causas cardiovasculares).

5. DISCUSSÃO

O principal achado dessa pesquisa é a relação entre a dosagem do BNP e a presença de desfecho composto (morte por qualquer causa e/ou hospitalização por causas cardiovasculares) em indivíduos com e sem IC na atenção básica por meio de revisão da literatura.

O ponto de corte ideal do BNP sugerido para ser aplicado nas unidades ambulatoriais do EB é o de 25 pg/mL. Esse ponto de corte foi o encontrado no estudo Digitalis e utilizado como referencial para essa pesquisa por ser um trabalho nacional, com os participantes tendo características demográficas, socioeconômica e culturais semelhantes aos indivíduos de outras regiões do país aos usuários do EB. Ressalta-se que o ponto de corte do BNP no estudo Digitalis apresentou sensibilidade 72 %, especificidade 71 %, VPN 95 % e área sob a curva ROC de 0.74 (95 % IC, 0.672 a 0.817, $p < 0.001$) para detectar desfecho composto em pacientes com ou sem IC na atenção básica.

O VPN elevado do BNP no ponto de corte de 25 pg/mL faz com que esse peptídeo seja um exame de triagem para marcar a presença de desfechos.

Bassan et al. justifica a utilização da dosagem do BNP tendo em vista que a disfunção sistólica e/ou diastólica do VE precede a morte celular miocárdica. (BASSAN et al, 2005).

A revisão da literatura demonstrou que a dosagem do BNP foi estatisticamente significativa com a presença de desfecho composto, independente, da presença de IC na atenção básica.

Os pacientes assistidos na atenção básica são mais idosos e heterogêneos, habitualmente, oligossintomáticos em relação aos acompanhados em unidades especializadas. Apresentam com frequência sintomas de doenças cardiovasculares, como por exemplo, dispneia, condição que ocorre em outras patologias. Nesse ambiente, estabelecer um diagnóstico e/ou prognóstico apenas baseado na avaliação clínica pode ser bastante desafiador.

Outrossim, é que a disponibilidade de exames complementares, como ecocardiograma é limitada na atenção primária, em virtude dos altos custos dos equipamentos e da carência de profissionais habilitados a laboração e interpretação dos exames.

Nesse cenário, a dosagem dos PN é considerada uma técnica fácil, rápida, acessível, confiável e de baixo valor, capaz de auxiliar precocemente na detecção de prognósticos desfavoráveis em pacientes com e sem IC.

Os equipamentos utilizados para realizar a dosagem desse biomarcador têm custo menor que os equipamentos que realizam exame de ecocardiograma, além disso, executam outros exames de análise clínica. Tabela 2.

O custo do equipamento que executa a dosagem do BNP está em torno de R\$ 60.000,00, enquanto o custo do equipamento que realiza exame de ecocardiograma está em torno de R\$ 150.000,00.

Tabela 2. Outros exames de análise clínica realizados pelo equipamento de BNP

Bioquímica/Eletrólitos	Hematologia
Sódio	Hematócrito
Potássio	Hemoglobina
Cloreto	Gasometria
Intervalo Aniônico	Coagulograma
Cálcio Ionizado	β - hCG
Glicose	-----
Nitrogênio Uréico Sanguíneo	Marcadores cardíacos
Creatinina	cTn1
Lactato	CK - MB

Fonte: Catálogo Radiometer / AQT 90.



Figura 3. Equipamento que dosa o BNP.

Fonte: Catálogo da Radiometer.

Um kit para exame faz 25 dosagens de BNP e o custo para os usuários do EB é R\$ 28,20, enquanto o valor de um ecocardiograma é de aproximadamente R\$ 250,00, tanto no FUSEx como em nas OCS.

Ao analisar, por exemplo, a 1ª Região Militar do EB, especificamente o Estado do Rio de Janeiro, há 03 (três) unidades de atendimento ambulatorial (Policlínica Militar da Praia Vermelha, Policlínica de Niterói e Policlínica Militar do Rio de Janeiro), apenas duas dessas 03 unidades possui equipamento que realiza ecocardiograma, mas apenas uma unidade realiza o exame, as demais apresentam carência de profissionais habilitados para execução desse método diagnóstico.

A melhoria da assistência por meio da implantação e/ou expansão da atenção básica associada a tecnologia simples, acessível e de baixo custo são ferramentas fundamentais necessária ao enfrentamento, a contenção do avanço e das consequências das DCNT no país.

O estudo apresenta algumas limitações. É uma revisão da literatura, além disso, há poucos trabalhos no âmbito nacional que analisaram e/ou estudaram o BNP. O estudo Digitalis foi o pioneiro e único no país, porém, restringiu – se a população de Niterói, Estado do Rio de Janeiro. Desse modo, os dados do nosso estudo devem ser avaliados com cautela para a população não contemplada.

6. CONCLUSÃO

As DCNT constituem um problema de saúde, pois, acarretam grandes gastos aos sistemas públicos de saúde. Elas frequentemente evoluem com complicações e morte precoce, sequelas irreversíveis ou parcialmente reversíveis, condições que provocam internações prolongadas, afastamento das atividades laborativas, uso de tecnologias, dispositivos e/ou medicamentos de alto custo.

Exames complementares simples como glicose, ureia, ácido úrico, microalbuminúria, relação albumina/creatinina, triglicerídeos, HDL colesterol e LDL colesterol são variáveis simples e amplamente disponíveis, contudo, não são preditores de desfecho composto (morte por qualquer causa e/ou hospitalização por causas cardiovasculares).

Diante do exposto, o BNP pode ser um exame de triagem útil na atenção primária, em indivíduos com idade ≥ 45 anos, para identificar pacientes em risco de morte por qualquer causa e/ou hospitalização por doença cardiovascular, pois esteve associado a desfecho composto e mostrou-se importante marcador prognóstico.

O ponto de corte de BNP de 25 pg/mL foi o que teve melhor sensibilidade e especificidade para identificação do desfecho composto no estudo Digitalis, utilizado como referencial nesse trabalho por ter sido realizado no Brasil, na cidade de Niterói, no Estado do Rio de Janeiro, com seus participantes possuindo característica demográficas, sociais, econômica e culturais semelhantes aos brasileiros residentes em outras regiões e, conseqüentemente aos usuários do EB.

Sendo assim, identificar precocemente os indivíduos em risco de desenvolver desfecho composto independente da presença de IC, na porta de entrada do sistema de saúde, antes da admissão em níveis avançados de assistência, por meio de um exame fácil, rápido e acessível como a dosagem do BNP, reduz gastos em saúde, promove melhoria na qualidade de vida e no bem-estar individual e coletivo, racionaliza o uso de tecnologias caras e possibilita a prática mais adequada da medicina preventiva em locais e OMS do EB de nível ambulatorial, cuja carência de profissionais com especialidade em cardiologia e habilitação em ecocardiograma se faz presente.

REFERÊNCIAS

- ADLAM, D, SILCOCKS, P, SPARROW, N. **Using BNP to develop a risk score for heart failure in primary care.** Eur Heart J. 2005; 26: 1086-93.
- ALEHAGEN, U, LINDSTEDT, G, LEVIN, L. A. **Risk of cardiovascular death in elderly patients with possible heart failure. B-type natriuretic (BNP) and the aminoterminal fragment of proBNP (N - terminal proBNP) as prognostic indicators in a 6-year follow-up of a primary care population.** International Journal of Cardiology. 2005; 100: 125-33.
- BASSAN, R; POTSCH, A; MAISEL, A; *et al.* **B-type natriuretic peptide: a novel early blood marker of acute myocardial infarction in patients with chest pain and no segment elevation.** Eur Heart J. 2005, 26: 234-40.
- BEREZIN, A. **Prognostication in different heart failure phenotypes: the role of circulating biomarkers.** J Circ Biomark. 2016, 5: 6.
- BOLD DE, A. J; BORENSTEIN, H. B; VERESS, A. T; SONNENBERG, H. **A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats.** Life Sci. 1981, 28: 89-94.
- BOZKURT, B; COATS, A. J. S; TSUTSUI, H, ALBERT; N; *et al.* **Universal definition and classification of Heart Failure: a report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and writing Committee of Universal Definition of Heart Failure.** J Card Fail. 2021, 27: 387-413.
- BRAUNWALD, E; HARRISON, D. C; CHIDSAY, C. A. **The heart as an endocrine organ.** Am J Med. 1964, 36: 1-4.
- CANNON, C. P, McCABE, C. H, WILCOX, R. G, LANGER, A, CASPI, A, BERINK, P, *et al.* **Oral Glycoprotein IIb/IIIa inhibition with orbofiban in patients with unstable coronary syndromes (OPUS-TIMI 16) trial.** Circulation. 2000; 102: 149-56.
- CARDARELLI, R, LUMICAO, T. G. **B-type natriuretic peptide: a review of its diagnostic, prognostic, and therapeutic monitoring value in heart failure for primary care physicians.** J Am Board Fam Pract. 2003; 16(4): 327-33.
- EZEKOWITZ, J. A; O'MEARA, E; McDONALD, M; ROUSSIN, A, X; B, ROSS; H. J. **2017 Comprehensive update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines from the management of heart failure.** Canadian Journal of Cardiology. 2017, 33(11): 1342-1433.
- FAUSTO, M. C; MATTA, C. G. **Atenção primária à saúde: histórico e perspectiva.** In: **Morosini MVGC, Corbo AD'A. Modelos de atenção e a saúde da família.** Rio de Janeiro, ESPJV/FIOCRUZ, 2007, p. 43-67.
- GONG, H; WONG, X; LING, Y; SHI, Y; *et al.* **Prognostic value of brain natriuretic peptide in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function.** Exp Ther Med. 2014, 7(6): 1506-12.

GREENWALD, J. E; SAKATA, M; MICHENER, M. L; SIDES, S. D; *et al.* **Is atriopeptin a physiological or pathophysiological substance? Studies in the auto-immune rat.** J Clin Invest. 1988, 81: 1036-41.

HARRISON, A, MORRISON, L. K, KRISHNASWAMY, P, KAZANEGRA, R, CLOPTON, P, DAO, Q *et al.* **B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea.** Ann Emerg Med. 2002; 39: 131-38.

HEJL, J. L, GRAND, M. K, SIERSMA, V, GOETZE, J. P, OLIVARIUS, N. F, ANDERSEN, C. L *et al.* **Brain natriuretic peptide in plasma as predictor of all-cause mortality in a large Danish primary health care population suspected of heart failure.** Clinical Chemistry. 2018, 64(12): 1723-31.

HENRY, J. P; GAUER, O, H; REEVES, J. L. **Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow.** Circ Res. 1956, 4: 85-90.

HÜBNER, L. C. M; FRANCO, T. B. **O Programa médico de família de Niterói como estratégia de implementação de um modelo de atenção que contemple os princípios e diretrizes do SUS.** Rev. Saúde Coletiva. 2007, 17(1): 173-191.

HUELSMANN, M, NEUHOLD, S, RESL, M, STRUNK, G, BRATH, H, FRANCESCONI, C *et al.* **PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease), A prospective randomized controlled trial.** JACC. 2013; 62(15): 1365-72.

JORGE, A, J. L, ROSA, M, L. G, FERNANDES, L, C. M, FREIRE, M. C, RODRIGUES, R. C, CORREIA, D, M. S *et al.* **Estudo da prevalência da insuficiência cardíaca em indivíduos cadastrados no Programa Médico de Família – Niterói. Estudo Digitalis: desenho e método.** Rev Bras Cardiol. 2011; 24 (5): 320-25.

KANGAWA, K; MATSUO, H. **Purification and complete amino acid sequence of α -human atrial natriuretic polypeptide (α -hANP).** Biochem Biophys Res Commun. 1984, 118: 131-39.

KISH, B. **Electron microscopy of the atrium of the heart.** Exp Med Surg. 1956, 14: 99-112.

KOLLER, K. J; GOLDDDEL, D. V. **Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors.** Circulation. 1992, 86: 1081-88.

KRISHNASWAMY, P, LUBIEN, E, CLOPTON, P, KOON, J, KAZANEGRA, R, WANNER, E *et al.* **Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction.** Am J Med. 2011; 111: 274-79.

LEDWIDGE, M, GALLAGHER, J, CONLON, C, TALLON, E, O' CONNELL, E, DAWKINS, I *et al.* **Natriuretic peptide based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial.** J Am Med Assoc. 2013; 310 (1): 66-74.

LEDWIDGE, M. T, O' CONNELL, E, GALLAGHER, J, TILSON, L, JAMES, S, Voon, V *et al.* **Cost-effectiveness of natriuretic peptide based screening and collaborative care: a report from the STOP-HF (St Vincent's Screening to Prevent Heart Failure Study).** Eur J Heart Fail. 2015; 17(7): 672-79.

LEMOS, J. A, MORROW, D. A, BENTLEY, J. H, OMLAND, T, SABATINE, M. S, McCABE, C. H *et al.* **The prognostic value of B-natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes.** N Engl J Med. 2001; 345: 1014-21.

LEVIN, E. R; GARDEN, D. G; SAMSON, W. K. **Natriuretic peptides.** N Eng J Med. 1998, 339(5): 321-28.

LUBIEN, E, De MARIA, A, KRISHNASWAMY, P, CLOPTON, P, KOON, J, KAZANEGRA, R *et al.* **Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings.** Circulation. 2002; 105: 595-601.

MAISEL, A. S; MORRISON, K; DE MARIA, A. N. **The use of B-natriuretic peptide in assessing cardiac function in patients with diabetes mellitus.** Circulation. 2001, 104: 2-3.

MAISEL, A. S, KRISHNASWAMY, P, NOWAK, R. M, McCORD, J, HOLLANDER, J. E, DUC, P. **Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure.** N Eng J Med. 2002; 347: 161-67.

MAISEL, A, BARNARD, D, JASKI, B, FRIVOLD, G, MARAIS, J, AZER, M *et al.* **Primary results of the HABIT trial (heart failure assessment with BNP in the home).** J Am Coll Cardiol. 2013; 61(16): 1726-35.

MALTA, D. C, BERNAL, R, T. I, LIMA, M. G, de ARAÚJO, S, S. C, da SILVA, M, M. A, FREITAS, M, I. F *et al.* **Doenças crônicas não transmissíveis e a utilização de serviços de saúde: análise da Pesquisa Nacional de Saúde no Brasil.** Revista de Saúde Pública. 2017; 51 Supl 1:4s: 1-10.

MARTINS, W. A, JORGE, A. L, VILLACORTA, H, ROSA, M, L. G, CHERMONT, S, MESQUITA, E. T *et al.* **What is the best BNP cutoff value to rule out or rule in the diagnosis of heart failure in the community?** Eur Heart J. 2019, 40(suppl 1): 943.

MICHALSKA-KASIAZAK, M; BIELECKA-DABROWA, A; VON HAEHLING, S; D ANKER, S; *et al.* **Biomarkers, myocardial fibrosis and co-morbidities in heart failure with preserved ejection fraction: an overview.** Arch Med Sci. 2018, 14(4): 890-909.

MOE, G. W, HOWLETT, J, JANUZZI, J. L, ZOWALL, H. **N-terminal pro B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian Prospective Randomized Multicenter IMPROVE- CHF Study.** Circulation. 2007; 115: 3103-10.

MORRISON, L. K, HARRISON, A, KRISHNASWAMY, P, KAZANEGRA, R, CLOPTON, P, MAISEL, A. **Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea.** J Am Coll Cardiol. 2001; 39: 202-09.

MUELLER, C, LAULE-KILLIAN, K, SCHINDLLER, C, KLIMA, T, FRANA, B, RODRIGUEZ, D *et al.* **Cost-effectiveness of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute dyspnea.** Arch Intern Med. 2006; 166; 1081-87.

NADINE, C; NETO, L. B. **BNP: do laboratório à beira do leito.** Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul. 2004, 3: 1-4.

NIELSEN, L. S, SVANEGAARD, J, KLITGAARD, N. A, EGEBLAD, H. **N-terminal pro brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non-cardiac dyspnea.** Eur J Heart Fail. 2004; 6: 63-70.

OGAWA K, OIDA A, SUGIMARA H, KANEKO N, NOGI N, HASUMI M *et al.* **Clinical significance of blood brain natriuretic peptide level measurement in the detection of heart disease in untreated outpatients: comparison of electrocardiography, chest radiography and echocardiography.** Circ J. 2002; 66(2): 122-26.

PONIKOWSKI, P; VOORS, A. A; ANKER, S. D; BUENO, H; *et al.* **2016 ESC Guideline for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.** Eur Heart J. 2016, 37: 2129-2200.

ROHDE, L. E. P; MONTERA, M. W; BOCCHI, E. A; CLAUSELL, N; *et al.* **Diretriz Brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda.** Arq Bras Cardiol. 2018, 111 (3): 436-539.

ROXANA, M. E, GEORGICĂ, T, IONUT, D, GIANNA, M, CRISTINA, F. **Atrial and brain natriuretic peptides-benefits and limits of their use in cardiovascular diseases.** Current Cardiology Reviews. 2019; 15: 283-90.

SCHAUFELBERGER, M; BERGH, C. H; CAIDAH, K; EGGERTSEN, R; FURENÄS, E; *et al.* **Can brain natriuretic peptide (BNP) be used as a screening tool in general practice?** Scand J Prim Health Care. 2004, 22: 187-190.

SILVA, L. B, FERREIRA, C. A, BLACHER, C, LEÃES, P, HADDAD, H. **Peptídeo Natriurético tipo-B e doenças cardiovasculares.** Arq Bras Cardiol. 2003; 81: 529-34.

STEIN, B. C; LEVIN, R. L. **Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potencial and risk stratification in ischemic heart disease.** AHJ. 1998, 135 (5, Part I): 914-23.

SPOSITO, A. C, CARAMELLI, B, FONSECA, F. A. H, BERTOLAMI, M. C. **IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia.** Arq Bras Cardiol. 2007; 88 (supl I): 2-19.

SUDOH, T; MINAMINO, N; KANGAWA, K; MATSUO, H. **A new natriuretic peptide in human brain.** Nature. 1988, 332: 78-81.

C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. Biochem Biophys Res Commun. 1990, 168(2): 863-70.

TEIXEIRA, S, C. S, MONTEIRO, V. O, MIRANDA, V. A. **Programa médico de família no município de Niterói.** Estudos Avançados. 1999; 13(35): 147-155.

TSUCHIDA, K, TANABE, K. **Plasma brain natriuretic peptide concentrations and the risk of cardiovascular events and death in general practice.** Journal of Cardiology. 2008; 52: 212-23.

TSUTAMOTO, T, WADA, A, MAEDA, K, HISANAGA, T, MAEDA, Y, FUKAI, D, OSNISHI, M, SUGIMOTO, Y, KINOSHITA, M. **Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure.** Circulation. 1997; 96: 509-16.

VILLACORTA, H. **BNP em pacientes com insuficiência cardíaca: não usar de mais nem de menos.** Rev SOCERJ. 2008; 21(5): 335-37.

VILLACORTA, H; MESQUITA, E. T. **Clinical Applications of B-type natriuretic peptide assays.** Arq Bras Cardiol. 2006, 86(4): 251-55.

VILLACORTA, H, MARTINS, W.A, MESQUITA, E.T, LEITE, A.R, JORGE, A.J.L, ROSA, M.L.G; *et al.* **B-Type natriuretic peptide as prognostic marker in primary care patients with and without heart failure.** REC cardioclinics. 2022: 1-9.

Wang, T. J, Larson, M. G, Levy, D, Benjamin, E. J, Lelp, E. P, Omland, T *et al.* **Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death.** N Engl J Med. 2004; 350(7): 655-63.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global health estimates 2016: disease burden by cause, age, sex, by country and by region, 2000-2016.** Geneva: WHO. 2018, https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html, Acesso em 10 janeiro de 2019.

2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction. Yancy CW, Januzzi JL, Allen LA, Butler J, Davis LL, Fonarow GC *et al.* Cardiology 2018 (71): 1-30.

YORK, M. K; GUPTA, D. K; REYNOLDS, C. F; FABER-EGGER, E; WELLS, Q. S; *et al.* **B-type natriuretic peptide levels and mortality in patients with and without heart failure.** JACC. 2018, 71: 2079-88.

ZAPHIRIOU, A, ROBB, S, MENDEZ, G, FOX, K, MURRAY-THOMAS, T, McDONAGH, T *et al.* **The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: Results of the UK natriuretic peptide study.** The European Journal of Heart Failure. 2005; 7: 537-41.

ZUBER, M, CUCULI, F, KIPFER, P, BUSER, P, ERNE, P, SEIFERT, B *et al.* **Value of brain natriuretic peptides in primary care patients with the clinical diagnosis of chronic heart failure.** Scandinavian Cardiovascular Journal. 2009; 43: 324-29.