

Roche CARDIAC proBNP: O teste útil no diagnóstico e avaliação da Insuficiência Cardíaca

O Roche CARDIAC proBNP é um teste *point of care* rápido e preciso para utilização no sistema **cobas h 232**, como apoio ao diagnóstico e avaliação de doentes com suspeita de Insuficiência Cardíaca Congestiva.

Com o Roche CARDIAC proBNP pode beneficiar de **grande rapidez** (o tempo até ao resultado é de apenas 12 minutos. Na urgência hospitalar a utilização de testes *point of care* pode reduzir o tempo de resposta em 65 minutos em comparação com o método laboratorial ⁽²²⁾) e **elevada precisão** (correlação de 0.93 e desvio de 1.8 numa comparação com o método Elecsys proBNP ⁽²³⁾).



Disponível no **cobas h 232**: Troponina T, Mioglobina, CK-MB, D-Dímero e NT-proBNP

O teste Roche CARDIAC proBNP faz a determinação quantitativa do NT-proBNP em *point of care*.

Amostra:	150 µl de sangue venoso total heparinizado
TAT:	12 minutos
Tempo de determinação:	60–3000 pg/ml
CV%:	≤ 12% na maioria dos casos ⁽²⁴⁾

ROCHE CARDIAC e ELECSYS são marcas registadas da Roche.

www.roche.pt
www.diavant.com

Roche Sistemas de Diagnósticos, Lda.
Estrada Nacional 249 - 1
2720 - 414 Amadora
Linha Assistência a Clientes 800 200 265



Diagnostics



Diagnostics

cobas[®]

Life needs answers

NT-proBNP:

Uma nova abordagem na avaliação da Insuficiência Cardíaca

Abril 2007

Um objectivo para os Cuidados de Saúde

A Insuficiência Cardíaca é uma síndrome clínica com sintomas e sinais que podem ser atribuídos à disfunção cardíaca.

Classe	Classificação Funcional pela New York Heart Association
I	Os pacientes têm doença cardíaca mas não apresentam limitações na actividade física. A actividade física normal não causa fadiga, palpitação, dispneia ou dor anginosa.
II	Os pacientes têm doença cardíaca resultando numa ligeira limitação da sua actividade física. Estão confortáveis em descanso. Um pequeno esforço físico causa fadiga, palpitação, dispneia ou dor anginosa.
III	Os pacientes têm doença cardíaca resultando numa marcada limitação da sua actividade física. Estão confortáveis em descanso. A actividade física normal resulta em fadiga, palpitação, dispneia ou dor anginosa.
IV	Os pacientes têm doença cardíaca resultando na incapacidade de desempenhar qualquer tipo de actividade física sem que sintam desconforto. Os sintomas da Insuficiência Cardíaca ou de síndrome anginoso podem estar presentes mesmo em repouso. Qualquer actividade física conduz a um aumento do desconforto.

A causa mais comum da Insuficiência Cardíaca é uma disfunção miocárdica ou ventricular e a estenose ou insuficiência valvular.

A Insuficiência Cardíaca é progressiva: numa fase precoce, sintomas como a dispneia ocorrem apenas debaixo de exercício físico extenuante. Na fase tardia, os sintomas da doença ocorrem mesmo em repouso. A única cura para a Insuficiência Cardíaca é o transplante.

No entanto, a introdução de medicamentos como os Bloqueadores do Eixo Renina-Angiotensina-Aldosterona (IECA e ARA II) ou os bloqueadores beta contribuiu para uma melhoria significativa da qualidade de vida destes doentes e atrasar o agravamento da doença. Geralmente quanto mais cedo for iniciado o tratamento, maior é o benefício para o doente.

Deste modo, a detecção precoce da Insuficiência Cardíaca e a prevenção da progressão da doença é um objectivo na prestação de Cuidados de Saúde⁽¹⁾.

Um problema crescente

A Insuficiência Cardíaca é um grande problema de Saúde associado a uma elevada morbidade e mortalidade sendo a única patologia cardiovascular em que a prevalência e incidência continuam a aumentar. Hoje aproximadamente 0.4%-2% da população Europeia é afectada pela Insuficiência Cardíaca assintomática⁽²⁾. Nos E.U.A. estão reportados 4.7 milhões de casos, com mais de meio milhão de novos casos a cada ano^(3,4) (Figura 1). O estudo EPICA reportou uma prevalência para Portugal continental de 4,36%, equivalente a mais de 260.000 indivíduos afectados⁽²⁵⁾.

Os custos com os Cuidados Hospitalares representam uma parte significativa do impacto económico da Insuficiência Cardíaca com o número de hospitalizações consecutivamente a aumentar. Neste contexto, o papel dos Cuidados de Saúde Primários no diagnóstico e seguimento destes doentes é cada vez mais importante.

Um problema crescente para o Sistema Nacional de Saúde

- ▶ Grande morbidade e mortalidade: 50% dos doentes morrem no espaço de 4 anos.
- ▶ A prevalência está a aumentar devido ao aumento da população idosa e da esperança média de vida.
- ▶ Síndrome clínico complexo: o correcto diagnóstico, estratificação de risco e tratamento dos doentes é difícil.
- ▶ Casos mais frequentes de hospitalização nos doentes idosos: custos agravados para o Sistema Nacional de Saúde (1-2% do orçamento para a Saúde em vários países desenvolvidos)⁴

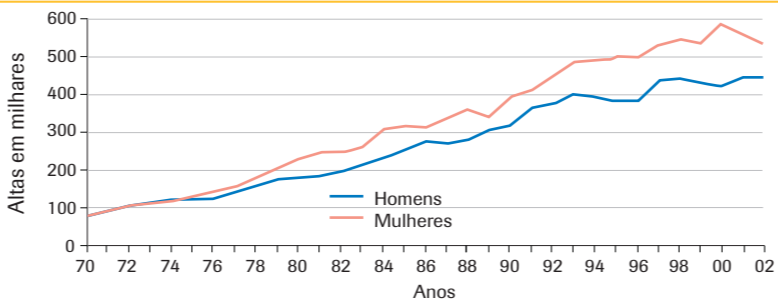


Figura 1: Hospitalizações (incluindo mortes durante internamento) em doentes com Insuficiência Cardíaca nos E.U.A. 1970- 2002

O desafio do diagnóstico

Sintomas característicos desta patologia como dispneia, edemas nos tornozelos e fadiga são inespecíficos e nalguns casos estão mesmo ausentes.

Mesmo quando estes sintomas estão presentes, são por vezes difíceis de interpretar, especialmente nos doentes idosos e obesos (Tabela 3). Como consequência, o diagnóstico nos Cuidados Primários com base exclusiva na observação clínica é difícil e frequentemente associada a diagnósticos falsos-positivos que se estimam chegar a 50% dos casos ^(5,6,7).

	Sensibilidade	Especificidade
Sintomas		
- Dispneia	66	52
- Ortopneia	21	81
- Dispneia paroxística noturna	33	76
- História de edema	23	80
Sinais		
- Ritmo cardíaco > 100/minuto em repouso	7	99
- Sons pulmonares	13	91
- Edema por examinação	10	93
- Terceiro som cardíaco	31	95
- Engurgitamento da veia jugular	10	97

Os métodos actualmente disponíveis para o diagnóstico da Insuficiência Cardíaca são a Ecocardiografia, a Angiografia com radionuclídeos e a Ressonância Magnética Cardíaca. No entanto nenhuma destas técnicas se encontra facilmente acessível, nem é inteiramente fiável ou reproductível no diagnóstico da disfunção ventricular esquerda na prática clínica corrente.

Necessidades médicas na Insuficiência Cardíaca

Apesar dos avanços significativos na compreensão da fisiopatologia e tratamento, a insuficiência cardíaca é ainda um grande grave de Saúde que levanta uma série de necessidades que ainda não foram supridas. É necessário encontrar:

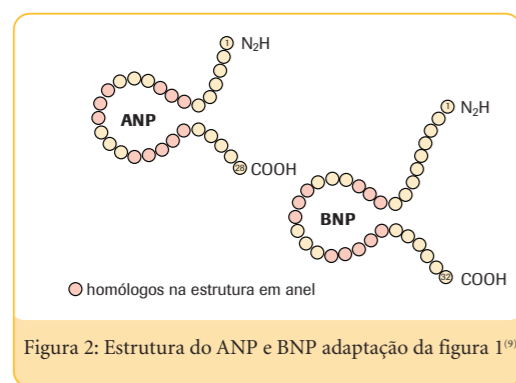
- ▶ Um parâmetro objectivo e preciso para a identificação de doentes com disfunção ventricular (sistólica e diastólica), em particular nos doentes nos estados iniciais da doença;
- ▶ Um marcador mais preciso para um correcto prognóstico e estratificação dos doentes;
- ▶ Um teste simples e reproductível para o diagnóstico e monitorização do tratamento instituído

Os péptidos natriuréticos são marcadores precisos

O coração não possui apenas a função de bombear o sangue, actuando também como glândula endócrina. Até ao momento foram identificados dois péptidos libertados pelo miocárdio para a circulação após estiramento das microfibrilhas cardíacas: o Péptido Natriurético Auricular (ANP) e o Péptido Natriurético do tipo B (BNP).

O ANP é sobretudo libertado na aurícula enquanto que o BNP é geralmente libertado no ventrículo. Ambos os péptidos estão relacionados no que respeita à bioquímica e função fisiológica (Fig. 2).

São reguladores chave na homeostasia do sódio e da excreção da água, mantendo a pressão sanguínea ⁽⁹⁾.

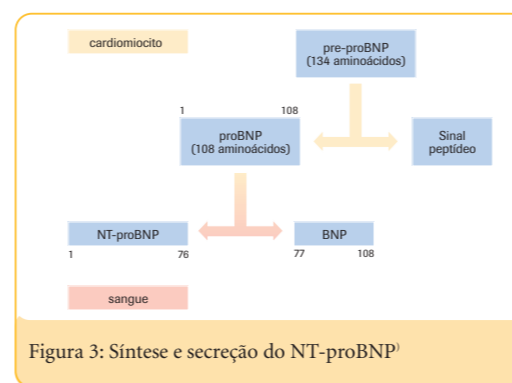


Na Insuficiência Cardíaca os níveis de péptidos natriuréticos no sangue são elevados devido à sobrecarga de volume e aumento da pressão no miocárdio. Uma vez que o BNP é principalmente libertado pelo ventrículo é um marcador mais directo da (dis)função ventricular do que o ANP ^(1,10).

Bioquímica da porção N-terminal proBNP

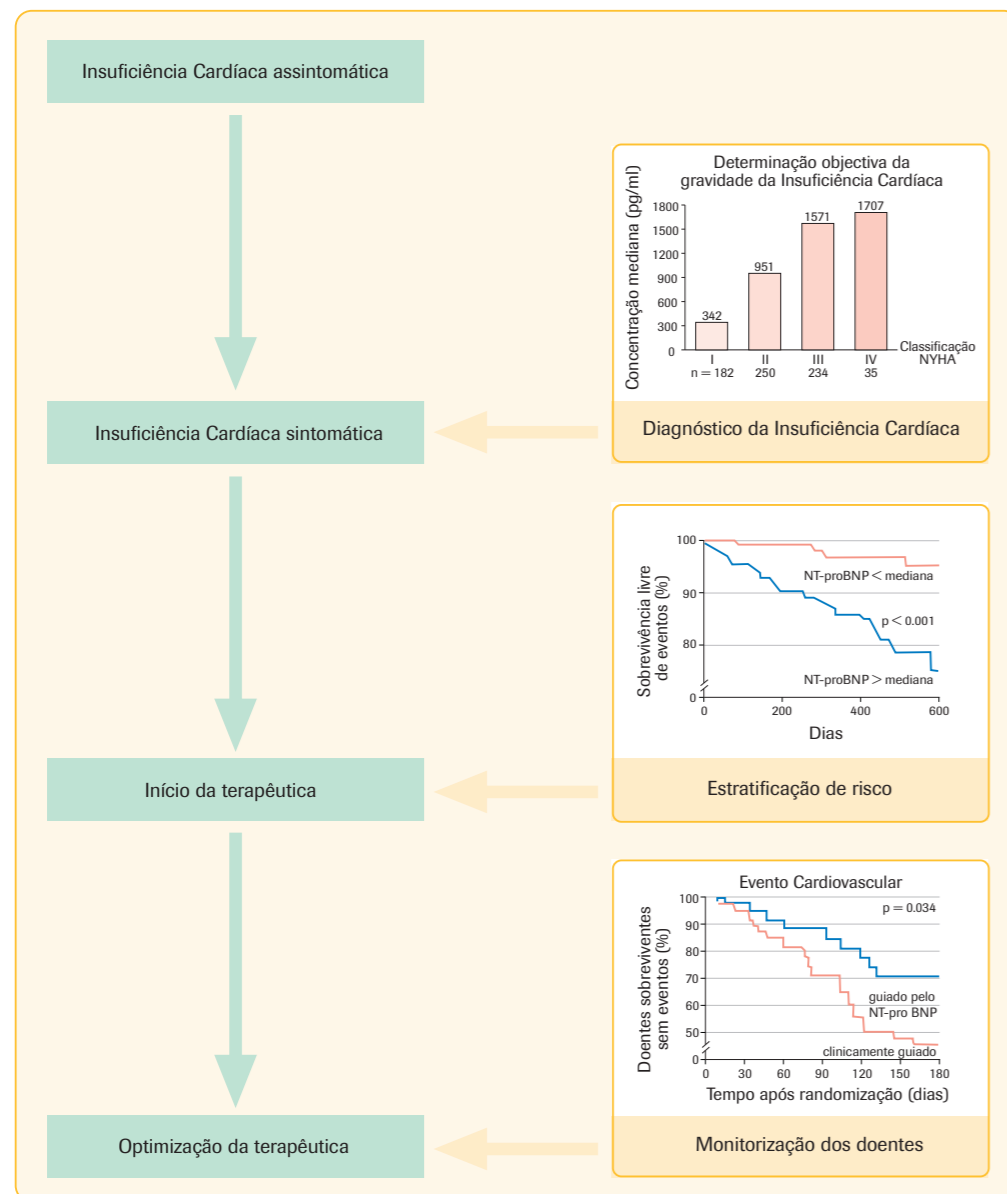
O BNP é sintetizado como uma pró-hormona designada por proBNP. Após estimulação dos cardiomiocitos, p. ex. após estiramento do miocárdio, o proBNP é clivado por uma protease formando uma porção amino-terminal (NT-proBNP) e uma carboxil-terminal que é biologicamente activa, o BNP. Ambos os péptidos são libertados para a circulação sanguínea (Figura 3).

A semi-vida biológica do NT-proBNP é de 60 a 120 minutos, superior à do BNP que é de 20 minutos ⁽⁹⁾.



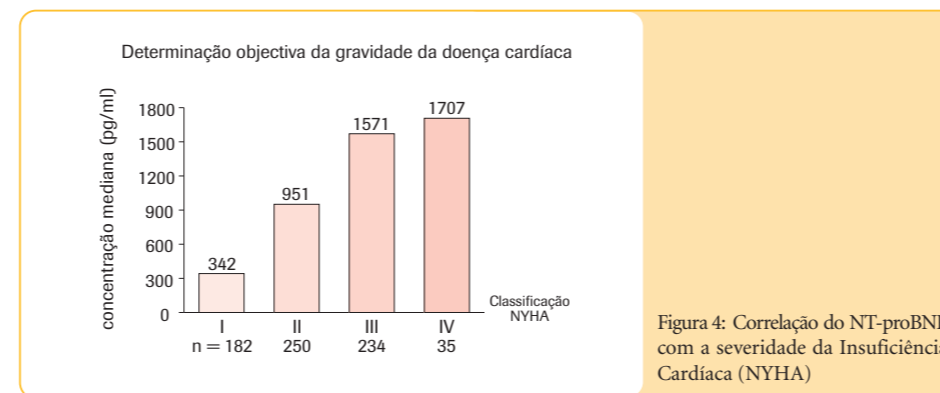
Vários estudos clínicos e epidemiológicos mostraram que o decréscimo da função cardíaca (geralmente a função ventricular) está associada a valores aumentados de péptidos natriuréticos em circulação. Assim, os péptidos natriuréticos podem ser utilizados como marcadores bioquímicos de Insuficiência Cardíaca ^(11,12).

A utilidade clínica do NT-proBNP



Diagnóstico da Insuficiência Cardíaca em doentes sintomáticos e assintomáticos

Diversos estudos mostraram que o NT-proBNP está elevado na disfunção ventricular esquerda⁽¹¹⁻¹³⁾ e o seu nível está directamente relacionado com a gravidade da doença. (New York Heart Association classification, NYHA) (Fig. 4).



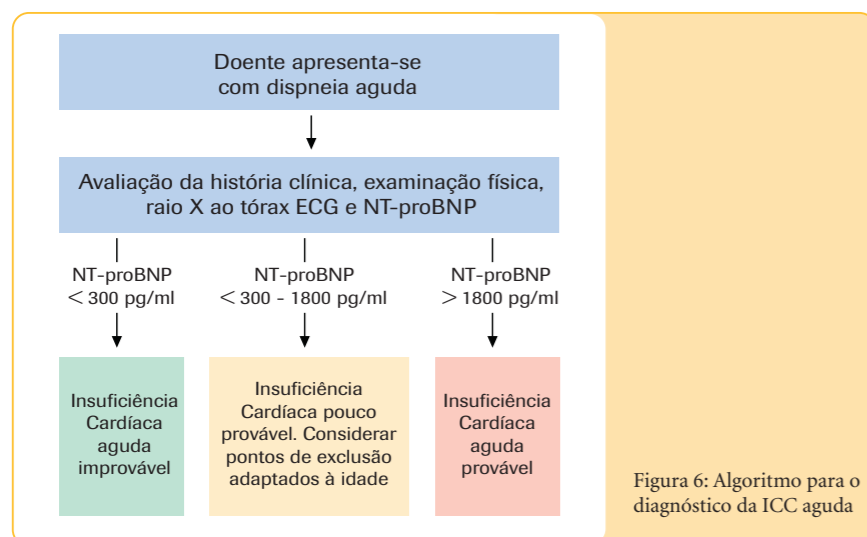
Como o NT-proBNP é um marcador sensível na avaliação da função cardíaca, a elevação dos seus níveis séricos indica a presença de doença cardíaca subjacente e indica a necessidade de futuras análises. Por outro lado, valores normais de NT-proBNP excluem praticamente a Insuficiência Cardíaca. Pelo menos 50% dos indivíduos com dispneia têm sintomas de doença não cardíaca. Sendo geralmente os sintomas a despoletar o início do tratamento, os indivíduos com sintomatologia sobreponível mas sem Insuficiência Cardíaca poderão estar a ser mal medicados ou desnecessariamente referenciados para a especialidade de Cardiologia.

A utilidade clínica do NT-proBNP em situações agudas - Emergência Médica

O NT-proBNP é uma ferramenta poderosa no diagnóstico e avaliação da ICC em situações agudas e não agudas.

O algoritmo seguinte, baseado em estudos clínicos, foi desenvolvido para confirmar ou excluir a Insuficiência Cardíaca em doentes com sintomas sugestivos desta patologia.

Algoritmo para o diagnóstico da ICC aguda



■ NT-proBNP < 300 pg/ml: Insuficiência cardíaca improvável

O valor de exclusão independente da idade de 300 pg/ml permite excluir a Insuficiência Cardíaca em doentes que se apresentam com dispneia aguda com uma elevada probabilidade (valor preditivo negativo = 98%)¹

Considerar os pontos de exclusão adaptados à idade

Os valores de NT-proBNP são afectados pela idade em doentes com ou sem Insuficiência Cardíaca aguda. A tabela seguinte mostra os valores de exclusão adaptados à idade.

Idade do doente (anos)	Valores de NT-proBNP (pg/ml)	
< 50	300– 450	> 450
50–75	300– 900	> 900
> 75	300–1800	> 1800
Interpretação:	Insuficiência Cardíaca aguda pouco provável; devem procurar-se causas alternativas para a dispneia	Insuficiência Cardíaca aguda provável; considerar factores que elevam o NT-proBNP

Figura 7: Algoritmo para o diagnóstico da Insuficiência Cardíaca aguda.

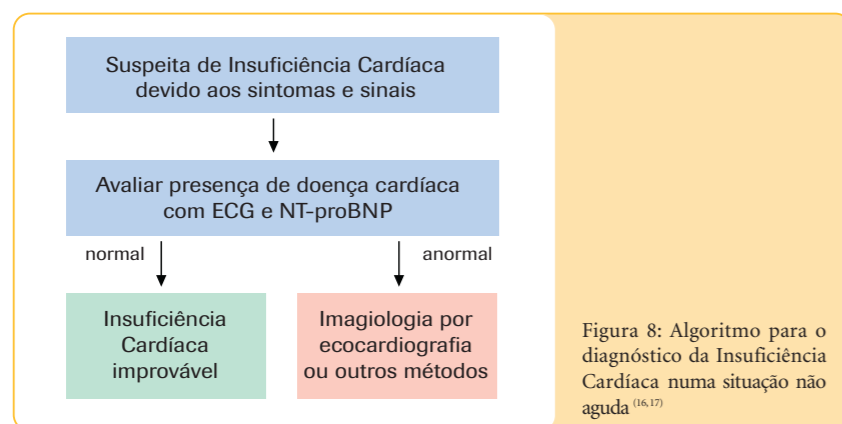
Os valores de NT-proBNP são afectados por diversos factores que não a Insuficiência Cardíaca que deverão ser tidos em consideração na decisão clínica. Por exemplo, o NT-proBNP pode estar elevado em doentes com síndrome coronária aguda (SCA), embolia pulmonar, insuficiência renal ou Insuficiência Cardíaca Congestiva de base.

A utilidade clínica do NT-proBNP nos Cuidados Primários

O NT-proBNP auxilia a detecção de formas iniciais e/ou moderadas de Insuficiência Cardíaca em doentes avaliados nos Cuidados de Saúde Primários.

O algoritmo seguinte, baseado em estudos clínicos, foi desenvolvido para excluir a Insuficiência Cardíaca em doentes com sintomas sugestivos desta patologia.

Algoritmo para o diagnóstico da Insuficiência Cardíaca ^(16, 17)

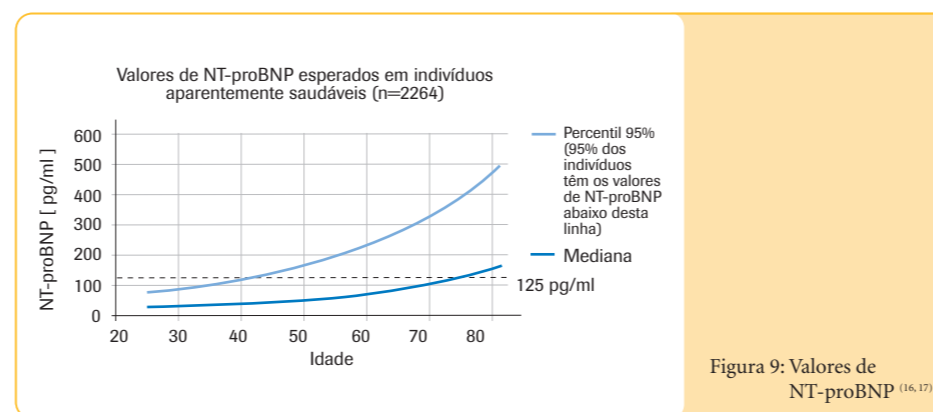


>125 pg/ml: Insuficiência cardíaca pouco provável

Valores de NT-proBNP inferiores a 125 pg/ml são considerados normais e a disfunção cardíaca pode ser excluída com grande probabilidade (valor preditivo negativo de 97%) ^(16, 17)

>125 pg/ml: Insuficiência cardíaca provável

Valores de NT-proBNP superiores a 125 pg/ml poderão indicar a presença ou desenvolvimento de disfunção cardíaca e estão associados a um aumento do risco de desenvolvimento de eventos cardíacos. Quanto mais alto for o valor de NT-proBNP mais elevada é a probabilidade de Insuficiência Cardíaca ^(16, 17).



Devem ser tidas em conta todas as informações clinicamente relevantes. O NT-proBNP poderá estar elevado noutros quadros de disfunção cardíaca como a hipertrofia ventricular esquerda, fibrilhação auricular, após enfarte agudo do miocárdio e sobrecarga ventricular direita ou em doentes com factores de risco cardiovascular como disfunção renal, hipertensão e diabetes.

Avaliação do prognóstico em doentes com Insuficiência Cardíaca e Síndrome Coronária Aguda

Diversos estudos indicaram que em doentes com Insuficiência Cardíaca, valores elevados de NT-proBNP estão fortemente associados a um aumento da mortalidade e risco de re-hospitalização (Fig. 10).

Valores de NT-proBNP elevados são um factor preditivo independente de mortalidade relativamente ao prognóstico clínico do doente, de forma ainda mais significativa do que a fracção de ejeção ventricular esquerda ou o pico de VO_2 ^(6,18).

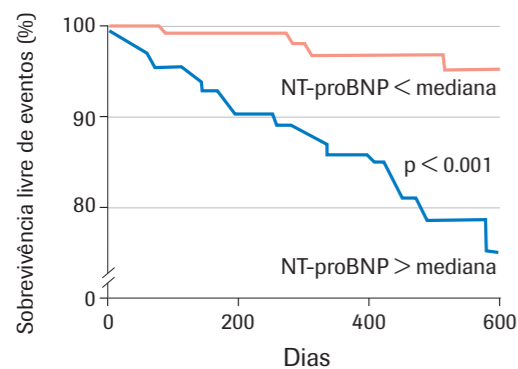


Figura 10: O NT-proBNP é um forte factor preditivo independente de mortalidade em doentes com Insuficiência Cardíaca

modificação da figura 1⁽⁷⁾

Em doentes com síndrome coronária aguda, a medição do NT-proBNP na admissão prevê o risco de morte em doentes com angina instável ou enfarte do miocárdio (com ou sem elevação do segmento ST). É também preditivo do risco de progressão de Insuficiência Cardíaca e de enfarte agudo do miocárdio recorrente ou *de novo*^(7,19-20).

Assim, o NT-proBNP pode ser usado na estratificação de risco de doentes com Insuficiência Cardíaca e síndrome coronária aguda na identificação daqueles que requerem uma intervenção terapêutica mais intensiva e no seguimento dos doentes em maior risco de mortalidade ou re-hospitalização. Esta abordagem é fundamental numa estratégia de redução de custos com o internamento e intervenção hospitalar.

Melhor prognóstico clínico em doentes com terapêutica guiada pelo NT-proBNP

Existe uma clara evidência clínica mostrando que o NT-proBNP pode ser usado para guiar a terapêutica farmacológica da Insuficiência Cardíaca. Os valores serológicos ou plasmáticos de NT-proBNP podem ser reduzidos pela intensificação da terapêutica farmacológica. O tratamento guiado pelo NT-proBNP reduziu o número total de eventos cardiovasculares e adiou o tempo do primeiro evento comparativamente ao tratamento exclusivamente guiado pela observação clínica (Fig.11). Deste modo, o tratamento guiado pelos valores de NT-proBNP poderá representar uma estratégia eficiente para a terapêutica da Insuficiência Cardíaca⁽²¹⁾.

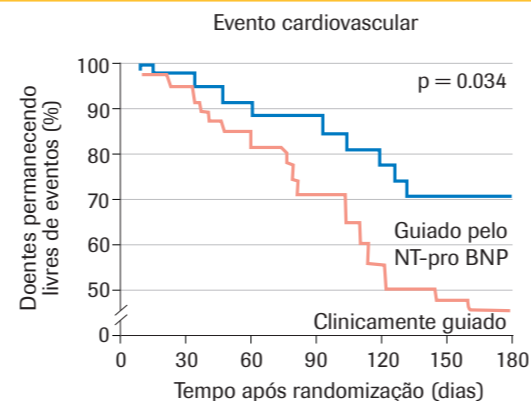


Figura 11: O NT-proBNP é uma ferramenta útil para guiar a terapêutica da Insuficiência Cardíaca

modificação da figura 2⁽²¹⁾

Em doentes com Insuficiência Cardíaca os sintomas podem sugerir um tratamento inadequado. No entanto, se estes doentes têm valores de NT-proBNP normais, pode haver uma indicação de que o tratamento estabelecido está adequado não sendo necessário intensificar o tratamento (evitando sobre-dosagem e custos associados).

Até ao momento a evidência sugere que de futuro, o NT-proBNP possa auxiliar a escolha da combinação farmacológica mais eficaz para cada doente e assim, melhorar o prognóstico clínico e simultaneamente reduzir os custos económicos da Saúde.

Notas

Referências Bibliográficas

- 1 Talwar S, Downie PF, Ng LL, and Squire IB. Towards a blood test for heart failure: The potential use of circulating natriuretic peptides. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50:15-20.
- 2 Remme WJ and Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force Report. *Eur Heart J* 2001; 22:1527-60.
- 3 American Heart Association, 2001. Heart and Stroke Statistical Update, Dallas, Texas. American Heart Association, 2000; available at www.americanheart.org/statistics/07other.html.
- 4 McMurray J, Stewart S. Heart Failure: Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000; 83:596-602.
- 5 Remes J, Miettinen H, Reunanen A, and Pyorala K. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J* 1991; 12:315-21.
- 6 Richards AM et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptides and adrenomedullin: Prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1781-7.
- 7 Richards AM et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: New neurohormonal predictors of left ventricular dysfunction and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97:1921-9.
- 8 McMurray J. The signs and symptoms of heart failure. Ball SG, Campbell RWF, Frances GS. *International Handbook of Heart Failure*. Euromed Communications Ltd, 1994 5-12.

Referências Bibliográficas

- 9 Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39:571-88.
- 10 McDonagh TA et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998; 351:9-13.
- 11 Hunt PJ et al. Immunoreactive amino-terminal - pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP): A new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol* 1997; 47:287-96.
- 12 Talwar S et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and the ECG in the assessment of left-ventricular systolic dysfunction in a high risk population. *Eur Heart J* 1999; 20:1736-44.
- 13 Talwar S, Siebenhofer A, Williams B and Ng L. Influence of hypertension, left ventricular hypertrophy and left ventricular systolic dysfunction on plasma N-terminal proBNP. *Heart* 2000; 83:278-82.
- 14 Package Insert Elecsys proBNP (International ex US).
- 15 Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S: The ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *Am J Cardiol* 2005; 95:948-54.
- 16 Gustafsson F, Badskjaer J, Hansen FS, Poulsen AH, Hildebrandt P. Value of N-Terminal proBNP in the Diagnosis of Left Ventricular Systolic Dysfunction in Primary Care Patients Referred for Echocardiography. *Heart Drug* 2003; 3:141-146.
- 17 Al-Barjas M et al. *Eur J Heart Failure* 2004; 3:51 Suppl 1; A 223.
- 18 Cowie MR BNP: Soon to become a routine measure in the care of patients with heart failure. *Heart* 2000; 83:617-8.
- 19 Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, and Lindahl B. N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission for the early risk stratification of patients with chest pain and non ST-segment elevations. *J Am Coll Cardiol* 2002, 40:437-45.
- 20 Luchner A et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptides after myocardial infarction: A marker of cardio-renal function. *Hypertension* 2002; 39:99.
- 21 Troughton RE et al. Treatment of heart failure guided by amino-terminal brain natriuretic peptide concentrations. *Lancet* 2000; 355:1126-30.
- 22 Gaze D. et al, The Use of a Quantitative Point-of-Care System Greatly Reduces the Turnaround Time of Cardiac Marker Determination. *Point of Care* 2004; Vol 3; (4):156-8.
- 23 Zugck C. et al. Multicentre evaluation of a new point of care test for the determination of NT-proBNP in whole blood. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44(10):1269-1277.
- 24 Package Insert Roche CARDIAC proBNP (International ex US).
- 25 Ceia F, Fonseca C, Azevedo I, Mota T, Morais H, Matias F, Costa C, Gouveia-Oliveira A. Epidemiology of heart failure in mainland Portugal: New data from the EPICA study. *Rev Port Cardiol.* 2004 Set; 23 Suppl 3: III15-22.

Teste Roche CARDIAC proBNP: 3 passos simples para resultados rápidos

- ▶ Obtenha resultados rápidos na avaliação da Insuficiência Cardíaca, apoiando as suas decisões terapêuticas.
- ▶ Acompanhe de perto os seus doentes, determinando o NT-proBNP no tempo útil da consulta.
- ▶ O aparelho **cobas h 232** guia-o directamente através de todas as etapas da sequência.



Colocar tira teste



Resultado no ecrã em minutos

Aplicar amostra
(150 µL de sangue venoso total
heparinizado)