

Tratamento da Insuficiência Cardíaca Baseada em Níveis de Peptídeos Natriuréticos: Uma Questão ainda não Resolvida?

Treatment of Heart Failure Based on Natriuretic Peptide Levels: A Question That Has Yet to be Solved?

Carlos Eduardo Lucena Montenegro,^{1,2,3} Taciana Queiroz Medeiros Gomes,¹ Ana Carla Alves de Souza Lyra,¹ Joyce Santana do Nascimento,¹ Luana do Amaral Dias¹

Procace – Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco – Universidade de Pernambuco (UPE),¹ Recife, PE – Brasil

Cecom – Centro Cardiológico Ovídio Montenegro,² Recife, PE – Brasil

Real Hospital de Beneficência Portuguesa de Pernambuco,³ Recife, PE – Brasil

A insuficiência cardíaca (IC) é uma das principais causas de morte, hospitalização e re-hospitalização em todo o mundo. Apesar dos avanços no tratamento com novas drogas, dispositivos e transplante cardíaco, essa condição ainda está associada a uma importante morbidade e mortalidade.¹ Um dos fatores que provavelmente contribui para esse fato é a dificuldade de titulação de doses de medicamentos direcionados para IC.²

Muitos profissionais que lidam com a doença, têm dificuldade em reconhecer estágios de deterioração precoces e são relutantes em aumentar medicações por conta do receio de possíveis efeitos colaterais, como hipotensão ou insuficiência renal.³ Há também uma eterna busca de um parâmetro, mais objetivo, que possa guiar a titulação das medicações.

Nos últimos anos, principalmente depois da revolução causada pela teoria neuro-humoral da IC, biomarcadores como os peptídeos natriuréticos (BNP: peptídeo natriurético do tipo B; NT-proBNP: fração N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B) têm sido usados como medida mais objetiva para diagnosticar e definir prognóstico de pacientes com IC.³

O BNP é um neurohormônio secretado predominantemente pelo ventrículo cardíaco em resposta à sobrecarga de pressão⁴ e/ou volume.⁵ O precursor do BNP é o proBNP, um pró-hormônio biologicamente inativo de 108 aminoácidos, armazenado em grânulos de secreção nos miócitos. O proBNP é clivado por uma protease em BNP (um peptídeo de 32 aminoácidos fisiologicamente ativo) e NT-proBNP, um peptídeo de 76 aminoácidos biologicamente inerte. Comparado com o BNP, o NT-proBNP é uma sequência peptídica mais longa (76 versus 32 aminoácidos) e com uma meia-vida mais longa (60 a 120 minutos versus 15 a 20

minutos)⁶ (Figura 1). O BNP e NT-proBNP são biomarcadores usados no diagnóstico, prognóstico, estratificação de risco e manejo de pacientes com IC.⁷ O BNP não é apenas um biomarcador padrão ouro na IC, ele também desempenha um papel fundamental na manutenção da homeostase circulatória, tendo, como seu próprio nome diz, propriedades natriuréticas.⁷

Vários ensaios clínicos^{3,9-15} randomizados avaliaram se o uso seriado de BNP poderia ser útil para guiar a titulação da terapêutica medicamentosa da IC, melhorando os desfechos clínicos em comparação à terapia somente guiada por sintomas. Os estudos foram desenhados de forma bem heterogênea e os resultados, principalmente no que tange à redução de hospitalizações e mortalidade, são controversos, a depender da estratégia de redução do BNP e da população estudada.

Salientamos que no que tange ao uso do BNP/NT-proBNP para o diagnóstico de IC ou para definição prognóstica, não há dúvidas sobre sua utilidade, inclusive foi posto, nas diretrizes mais atuais e até mesmo na recentemente publicada *Universal Definition of Heart Failure*, que os peptídeos natriuréticos fazem parte do fluxograma diagnóstico da IC, independente do seu fenótipo de apresentação (Figura 2).¹⁶⁻¹⁸

A breve revisão a seguir tenta resumir as informações sobre os estudos que tentaram guiar o tratamento medicamentoso da IC baseados nos níveis dos peptídeos natriuréticos e os resultados clínicos apresentados até a data atual.

Ensaios em IC crônica

Vários estudos abordaram a hipótese que a terapia guiada pelo BNP ou NT-proBNP melhorariam os resultados clínicos na IC crônica.¹⁻¹² Embora alguns desses estudos tenham demonstrado uma redução nos eventos clínicos, nenhum deles isoladamente teve poder adequado para testar o efeito desta estratégia na mortalidade por todas as causas.

Um dos primeiros estudos abordando essa questão, publicado em 2000, foi promissor, sugerindo benefício em termos de mortalidade e internação por IC. Troughton et al.¹⁹ demonstraram a redução de eventos cardiovasculares totais (morte, internação hospitalar ou descompensação de IC) (19 versus 54, $p = 0,02$) mas seu estudo tinha um pequeno número de pacientes (69 pacientes) e um acompanhamento de curto prazo.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Peptídeos Natriuréticos; Peptídeo Natriurético Encefálico

Correspondência: Carlos Eduardo Lucena Montenegro •

Rua Aviador Severiano Lins, 182. Ap. 2301. CEP 51020-060, Boa Viagem, Recife, PE – Brasil

E-mail: ce_montenegro@yahoo.com.br

Artigo recebido em 25/01/2022, revisado em 01/02/2022, aceito em 16/02/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220017>

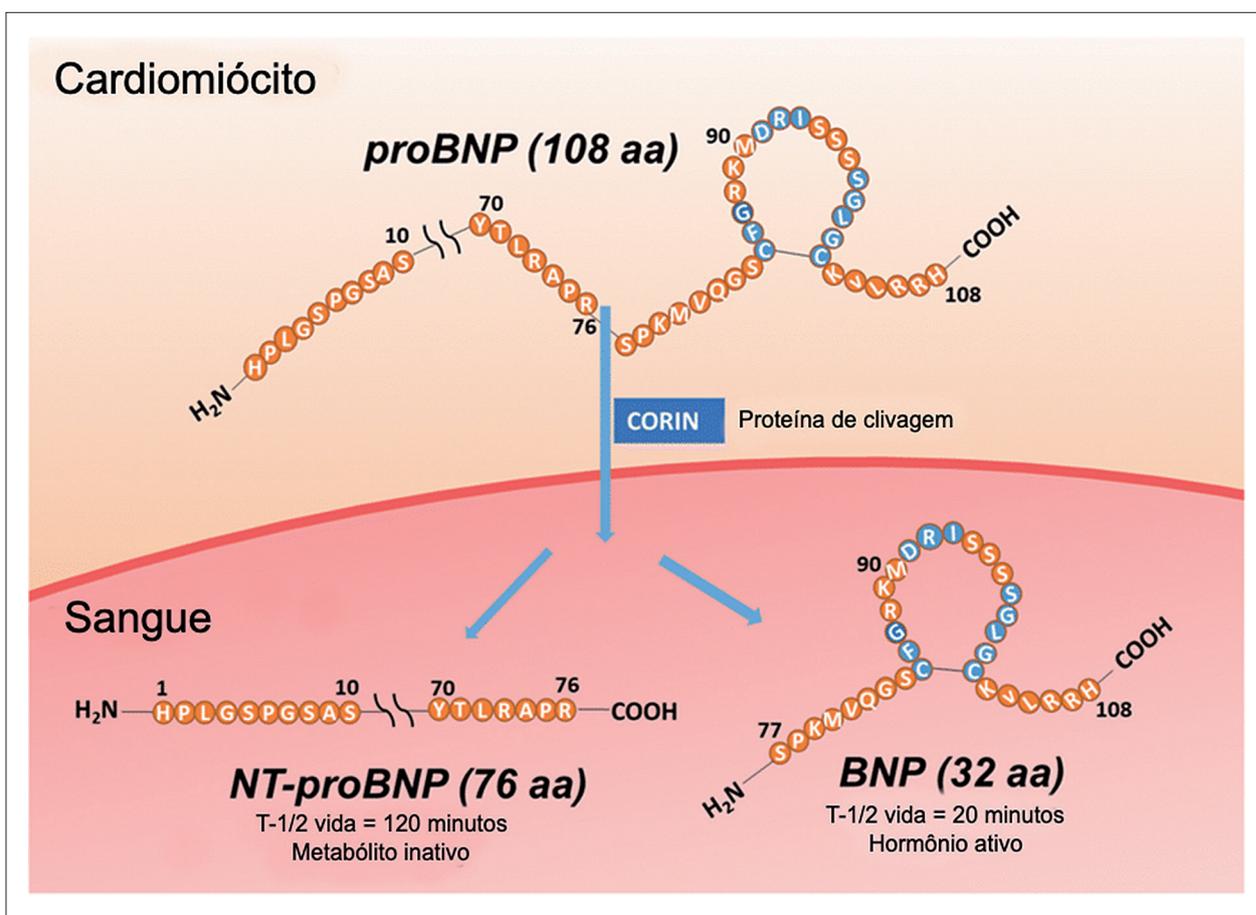


Figura 1 – Vias de síntese de NT-proBNP e BNP a partir de proBNP. Adaptado de Kim et al.⁸

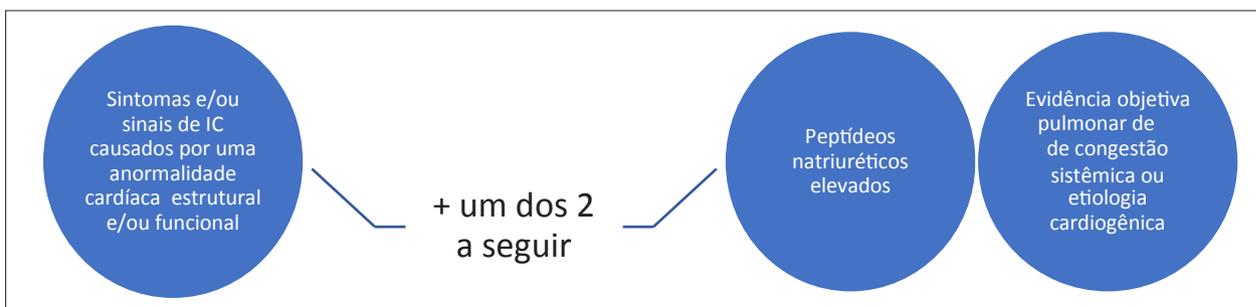


Figura 2 – Definição universal da IC, 2021. Adaptado de Bozkurt et al.¹⁷

Ensaio randomizados maiores foram publicados posteriormente, destacando-se entre eles o TIME-CHF²⁰ de 2009, um estudo multicêntrico, em pacientes com idade superior aos 60 anos, com um número de pacientes cerca de 7 vezes maior que o estudo de Troughton et al.¹⁹ (499 pacientes). Este ensaio não demonstrou diferença na terapia guiada por BNP versus terapia guiada por sintomas na sobrevida livre de hospitalizações por todas as causas (41% versus 40%, RR 0,91 [intervalo de confiança de 95%: 0,72 a 1,14]; p = 0,39) ou na qualidade de vida dos pacientes incluídos. Apenas houve redução na sobrevida livre de

hospitalizações por todas as causas na análise de subgrupo com idade entre 60 e 74 anos e nas hospitalizações por IC (desfecho secundário).

Em 2013, foi publicado, por Schou et al.,²¹ um outro ensaio clínico randomizado, com um total de 407 pacientes ambulatoriais com IC e que foram alocados para manejo clínico ou manejo clínico e monitoramento de NT-proBNP, com acompanhamento por 2,5 anos. E, caso o NT-proBNP aumentasse mais de 30%, uma lista de verificação clínica era realizada e o tratamento era modificado. Os pacientes tinham em média 73 anos, fração de ejeção de 30% e 85%

Artigo de Revisão

deles eram classe funcional I ou II (NYHA). O monitoramento de NT-proBNP não melhorou o desfecho composto primário (morte ou internação cardiovascular) (RR 0,96, intervalo de confiança de 95%: 0,71 a 1,29, $p = 0,766$) e não induziu uma mudança significativa na estratégia farmacológica.

Uma metanálise, publicada em 2014, por Troughton et al.,¹⁵ compilou a maioria dos artigos sobre o tema (11 ensaios clínicos randomizados), publicados entre 2000 e 2012, e teve como desfecho primário a análise de mortalidade por todas as causas. Nesta metanálise, foi observada uma redução do desfecho primário no grupo cujo tratamento era guiado pelos níveis de peptídeos natriuréticos (RR 0,62 [intervalo de confiança: 0,45 a 0,86]; $p = 0,004$) mas o benefício de sobrevida foi observado apenas em pacientes mais jovens (até 75 anos) (RR 0,62; intervalo de confiança: 0,45 a 0,85; $p = 0,004$) e não nos pacientes mais velhos (≥ 75 anos) (0,98 [0,75 – 1,27]; $p = 0,96$). Desfechos secundários, como hospitalização por IC (0,80 [0,67 – 0,94]; $p = 0,009$) ou doença cardiovascular (0,82 [0,67 – 0,99]; $p = 0,048$), foram significativamente menores em pacientes guiados por BNP.

Porém, o banco de dados da Cochrane, em 2016, também publicou uma revisão sistemática com metanálise⁷ sobre o assunto, que incluiu 18 ensaios clínicos randomizados com 3.660 participantes (intervalo de idade média: 57 a 80 anos). Mas, diferente da metanálise citada anteriormente, esta não demonstrou evidência para diminuição de mortalidade por todas as causas (RR 0,87, intervalo de confiança de 95%: 0,76 a 1,01; pacientes = 3.169; estudos = 15), mesmo ao examinar subgrupos com menos ou mais de 75 anos de idade, nem para mortalidade por IC (RR 0,84, intervalo de confiança de 95%: 0,54 a 1,30; pacientes = 853; estudos = 6) usando o tratamento guiado por peptídeos natriuréticos. Houve apenas redução na admissão por IC no grupo com tratamento guiado por BNP (38% versus 26%, RR 0,70, intervalo de confiança de 95%: 0,61 a 0,80; pacientes = 1.928; estudos = 10), mas não houve evidência para redução da admissão por todas as causas (57% versus 53%, RR 0,93, intervalo de confiança de 95%: 0,84 a 1,03; pacientes = 1.142; estudos = 6).

Além das citadas, pelo menos 11 revisões foram realizadas sobre os efeitos do tratamento guiado por peptídeos natriuréticos: três revisões narrativas (De Vecchis et al.,²² DeBerardinis et al.,²³ Richards et al.²⁴), uma revisão sistemática sem metanálise (Balion et al.²⁵) e 6 revisões que incluíram metanálises (Felker et al.,⁹ Porapakham et al.,¹⁰ Savarese et al.,¹¹ Li et al.,¹² De Vecchis et al.,¹⁴ Li et al.,²⁶ Xin et al.¹³). Dessas metanálises, 4 relataram que a terapia guiada pelos peptídeos reduziu a mortalidade por todas as causas em pacientes com IC e as outras duas não relataram nenhum efeito para a mortalidade por todas as causas. A admissão hospitalar por todas as causas foi analisada em 2 das revisões e nenhum efeito foi relatado. Quatro revisões relataram diminuição das admissões por IC favorecendo o tratamento guiado por peptídeos natriuréticos. Além disso, 2 revisões examinaram eventos adversos e não relataram diferença significativa entre os grupos.

A metanálise de De Vecchis et al.,¹⁴ incluiu seis ensaios clínicos randomizados ($n = 1.775$ pacientes) na comparação de terapia guiada por BNP versus terapia guiada por sintomas em pacientes ambulatoriais com IC crônica. Esta revisão

relatou que a terapia guiada diminuiu um resultado composto de mortalidade e hospitalizações por IC durante o período de acompanhamento (OR 0,64; intervalo de confiança de 95%: 0,43 a 0,95; $p = 0,028$), mas ao analisar mortalidade por todas as causas isoladamente, sem estar inclusa num desfecho composto, não houve diferença significativa.

Na revisão com metanálise de Li et al.¹² também supracitada, em que foram incluídos 11 ensaios clínicos randomizados (2.414 pacientes), houve um risco menor de mortalidade por todas as causas (RR 0,83; intervalo de confiança de 95%: 0,69 a 0,99; $p = 0,035$) e reinternação por IC (RR, 0,75; intervalo de confiança de 95%: 0,62 a 0,91; $p = 0,004$) no grupo de terapia guiada por BNP. Na análise de subgrupo, viu-se que a reinternação por IC foi menor principalmente nos pacientes com menos de 70 anos (RR, 0,45; intervalo de confiança de 95%: 0,33 a 0,61; $p = 0,000$) ou com BNP basal mais alto (≥ 2114 pg/mL) (RR, 0,53; intervalo de confiança de 95%: 0,39 a 0,72). Além disso, Li et al.,²⁶ em 2014, concluiu análises de sensibilidade e mostrou que a redução na mortalidade por todas as causas e a admissão por IC foi observada especialmente em pacientes com fração de ejeção reduzida.

Em 2017 foi publicado o maior ensaio clínico randomizado e multicêntrico até então, o GUIDE-IT,²⁷ que explorou a mesma estratégia dos anteriores mas não demonstrou diferença entre os grupos no desfecho primário (tempo até a primeira internação por IC ou mortalidade cardiovascular) (32% versus 37%, RR 0,98; intervalo de confiança de 95%: 0,79 a 1,22; $p = 0,88$) e o estudo foi interrompido precocemente por futilidade, quando 894 dos 1.100 pacientes foram inscritos com acompanhamento médio de 15 meses. Também não houve diferença na análise dos desfechos secundários (mortalidade por todas as causas, total de hospitalizações por IC, os componentes individuais do desfecho primário e eventos adversos) ou níveis de NT-proBNP.

Por fim, mais uma metanálise, publicada por Pufulete et al.³ em 2018, com 14 ensaios clínicos randomizados, estudou sobre o assunto e não viu diferença significativa na mortalidade por todas as causas (13 estudos; RR 0,87, intervalo de confiança de 95%: 0,75 a 1,01) ou mortalidade cardiovascular (5 estudos; OR 0,88, intervalo de confiança de 95%: 0,67 a 1,16). Para mortalidade por todas as causas, houve interação significativa no grupo com terapia guiada por peptídeos apenas quando se avaliou os subgrupos. Ao analisar a estratégia de tratamento por idade, houve diferença no grupo menor que 75 anos ($p = 0,034$, 11 estudos; RR 0,70, intervalo de confiança de 95%: 0,53 a 0,92, pacientes < 75 anos e RR 1,07, intervalo de confiança de 95%: 0,84 a 1,37, pacientes ≥ 75 anos), e quando se analisou os grupos por fração de ejeção, grupo com IC com fração de ejeção reduzida teve resultado significativo ($p = 0,026$, 11 estudos; RR 0,84, intervalo de confiança de 95%: 0,71 a 0,99, pacientes com IC com fração de ejeção reduzida; e RR 1,33, intervalo de confiança de 95%: 0,83 a 2,11, pacientes com IC com fração de ejeção preservada). Ao avaliar os eventos adversos, foi evidenciado que os mesmos foram significativamente mais frequentes com terapia guiada por BNP versus terapia guiada por sintomas, principalmente às custas de insuficiência renal e hipotensão (5 estudos; OR 1,29, intervalo de confiança de 95%: 1,04 a 1,60).

Ensaio em IC aguda ou agudamente descompensada

Tendo em vista a importância dos peptídeos natriuréticos para o diagnóstico e prognóstico nos pacientes com IC aguda, era esperado que outros estudos tentassem estabelecer estratégias de tratamento guiadas pelos peptídeos natriuréticos.²⁸⁻³⁰ Carubelli et al. avaliaram a estratégia de usar NT-proBNP (> 3000 ng/L antes da alta) em 280 pacientes, a fim de intensificar a terapia medicamentosa para IC aguda.³¹ Um dos grupos intensificou a terapêutica medicamentosa, principalmente a base de aumento de dose de diuréticos (sem um alvo pré-especificado de NT-proBNP), versus outro grupo de pacientes que receberam alta sem quaisquer ajustes na terapia. O estudo não foi capaz de demonstrar diferença nos resultados e em comparação apenas com a avaliação clínica não foi evidenciada melhora do prognóstico.³¹

Dentro deste mesmo contexto, Stienen et al.³² conduziram estudo prospectivo randomizado controlado com intenção de avaliar o impacto do tratamento hospitalar seguindo a orientação de redução pré-definida de NT-proBNP (> 30% de redução da admissão à alta) versus tratamento convencional. A população estudada tinha níveis de NT-proBNP > 1700 ng/L. O desfecho primário composto compreendia mortalidade por todas as causas, reinternações por IC em 180 dias e morte até 180 dias da alta. Os desfechos secundários foram mortalidade por todas as causas em 180 dias, readmissões por IC em 180 dias e um composto de mortalidade por todas as causas e readmissões por IC em 90 dias.

A curva de Kaplan-Meier do estudo de Stienen et al.³² (Figura 3) demonstra que a mortalidade por todas as causas ou readmissão por IC em 180 dias após a randomização ocorreu em 72 pacientes (36%) no grupo guiado por NT-proBNP e em 73 pacientes (36%) no grupo de terapia convencional (hazard ratio para terapia guiada por NT-proBNP, 0,96; intervalo de confiança de 95%: 0,72 a 1,37; $p = 0,99$). Em relação aos desfechos secundários também não houve significância estatística entre os grupos, nesse contexto, demonstrando que a terapia guiada não melhorou prognóstico. Relevante ressaltar que os pacientes com NT-proBNP reduzido em 30% tiveram mais eventos cardiovasculares que os pacientes que estavam no grupo controle, onde o tratamento não foi guiado pelo valor do NT-proBNP.³²

Em relação ao controle adequado da congestão na IC aguda, vários estudos demonstraram a relação entre congestão residual e o aumento de morbidade e mortalidade.³³ O'Neill et al.³⁴ avaliaram a correlação entre medidas hemodinâmicas (através de cateter de artéria pulmonar) e os níveis de BNP em pacientes com IC aguda grave, em aferições à admissão, com 12 e 36 h de seguimento.³⁴ As concentrações séricas de BNP não foram capazes de prever mudanças hemodinâmicas nesses pacientes.

Em contrapartida, uma análise retrospectiva do estudo DOSE-AHF, que envolveu pacientes hospitalizados com diagnóstico de IC aguda, avaliou a relação entre 3 marcadores de descongestão em 72 horas: perda de

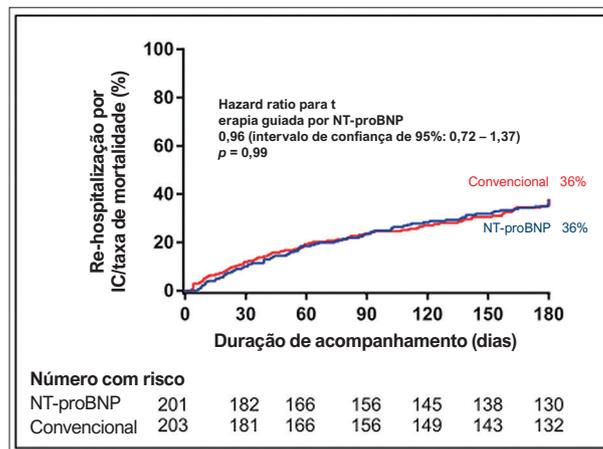


Figura 3 – Curva de Kaplan-Meier de sobrevida acumulada de acordo com o grupo estudado.

peso, perda de líquido e percentual de redução nos níveis séricos de NT-proBNP, além de melhora clínica sintomática de dispneia.³⁵ Foi determinada ainda a relação entre cada marcador de descongestão e desfechos clínicos em 60 dias, como morte, primeira re-hospitalização e atendimento em emergência. A média de idade dos pacientes foi de 66 anos, a fração de ejeção de 35% e 27% dos participantes tinham fração de ejeção $\geq 50\%$. Das 3 medidas avaliadas de avaliação de melhora de congestão, apenas a redução de NT-proBNP foi associada ao alívio da dispneia ($r = 0,13$; $p = 0,04$). No entanto, reduções nas 3 medidas foram associadas com melhora do tempo até a morte, primeira reinternação e visita ao departamento de emergência em 60 dias (4 lbs de perda de peso [hazard ratio, 0,91; intervalo de confiança de 95%: 0,85 a 0,97], 1000 ml de perda de líquido [hazard ratio, 0,94; intervalo de confiança de 95%: 0,90 a 0,99] e redução de 10% de NT-proBNP [hazard ratio 0,95; intervalo de confiança de 95%: 0,91 a 0,99]).³⁵

Conclusões

Sumarizando os dados aqui apresentados, a impressão dos autores é de que esta é uma pergunta que pode ser respondida de várias formas. Os dados bastante controversos em relação à terapia da IC guiada por níveis de peptídeos natriuréticos em pacientes com IC crônica permitem que especulemos que haja alguma aplicabilidade para o seu emprego na prática clínica. Talvez não de forma rotineira, mas sim em um nicho mais específico de pacientes (pacientes acamados, por exemplo, onde a avaliação clínica pode estar mais prejudicada) e talvez não isoladamente, mas em associação a outros marcadores de congestão como perda de peso, débito urinário ou até alguns menos testados como ultrassom pulmonar ou bioimpedância. Os ensaios em IC aguda já são mais uniformes em não recomendar essa estratégia para esses pacientes. Finalizando, a nossa impressão é de que a estratégia de tratamento da IC guiada por níveis de BNP/NT-proBNP não deve ser usada como estratégia única para guiar o tratamento da IC, baseado nos dados atualmente disponíveis, mas não podemos cravar

que isso é uma questão já resolvida e novas evidências podem nos fazer reavaliar essa impressão.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Montenegro CEL, Dias LA; Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Montenegro CEL, Gomes TQM, Lyra ACAS, Nascimento JS, Dias LA.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Referências

- Hollingsworth W, Biswas M, Maishman RL, Dayer MJ, McDonagh T, Purdy S, et al. The Healthcare Costs of Heart Failure During the Last Five Years of Life: A Retrospective Cohort Study. *Int J Cardiol*. 2016;224:132-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.09.021.
- Groote P, Isnard R, Clerson P, Jondeau G, Galinier M, Assyap P, et al. Improvement in the Management of Chronic Heart Failure since the Publication of the Updated Guidelines of the European Society of Cardiology: The Impact-Reco Programme. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(1):85-91. doi: 10.1093/eurjhf/hfn005.
- Pufulete M, Maishman R, Dabner L, Higgins JPT, Rogers CA, Dayer M, et al. B-type Natriuretic Peptide-guided Therapy for Heart Failure (HF): A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data (IPD) and Aggregate Data. *Syst Rev*. 2018;7(1):112. doi: 10.1186/s13643-018-0776-8.
- Nishikimi T, Maeda N, Matsuoka H. The Role of Natriuretic Peptides in Cardioprotection. *Cardiovasc Res*. 2006;69(2):318-28. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.10.001.
- Chen HH, Burnett JC. Natriuretic Peptides in the Pathophysiology of Congestive Heart Failure. *Curr Cardiol Rep*. 2000;2(3):198-205. doi: 10.1007/s11886-000-0069-3.
- Yuting Z, Yanfeng M, Rongsheng K, Dongye L. Therapeutic Effects of BNP in Heart Failure, Good or Bad? *Biomed Sci&Tech Res*. 8(1):2018. doi: 10.26717/BJSTR.2018.08.001606.
- McLellan J, Heneghan CJ, Perera R, Clements AM, Glasziou PP, Kearley KE, et al. B-type Natriuretic Peptide-guided Treatment for Heart Failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12(12):CD008966. doi: 10.1002/14651858.CD008966.pub2.
- Kim YS, Karisa N, Jeon WY, Lee H, Kim YC, Ahn J. High-Level Production of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide, as a Calibrant of Heart Failure Diagnosis, in *Escherichia Coli*. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2019;103(12):4779-88. doi: 10.1007/s00253-019-09826-8.
- Felker GM, Hasselblad V, Hernandez AF, O'Connor CM. Biomarker-guided Therapy in Chronic Heart Failure: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am Heart J*. 2009;158(3):422-30. doi: 10.1016/j.ahj.2009.06.018.
- Porapakham P, Porapakham P, Zimmet H, Billah B, Krum H. B-type Natriuretic Peptide-guided Heart Failure Therapy: A Meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2010;170(6):507-14. doi: 10.1001/archinternmed.2010.35.
- Savarese G, Trimarco B, Dellegrottaglie S, Prastaro M, Gambardella F, Rengo G, et al. Natriuretic Peptide-guided Therapy in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of 2,686 Patients in 12 Randomized Trials. *PLoS One*. 2013;8(3):e58287. doi: 10.1371/journal.pone.0058287.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

- Li P, Luo Y, Chen YM. B-type Natriuretic Peptide-guided Chronic Heart Failure Therapy: A Meta-analysis of 11 Randomised Controlled Trials. *Heart Lung Circ*. 2013;22(10):852-60. doi: 10.1016/j.hlc.2013.03.077.
- Xin W, Lin Z, Mi S. Does B-type Natriuretic Peptide-guided Therapy Improve Outcomes in Patients with Chronic Heart Failure? A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Heart Fail Rev*. 2015;20(1):69-80. doi: 10.1007/s10741-014-9437-8.
- De Vecchis R, Esposito C, Di Biase G, Ariano C, Giasi A, Cioppa C. B-type Natriuretic Peptide-guided Versus Symptom-guided Therapy in Outpatients with Chronic Heart Failure: A Systematic Review with Meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014;15(2):122-34. doi: 10.2459/JCM.0b013e328364bde1.
- Troughton RW, Frampton CM, Rocca HPB, Pfisterer M, Eurlings LW, Erntell H, et al. Effect of B-type Natriuretic Peptide-guided Treatment of Chronic Heart Failure on total Mortality and Hospitalization: An Individual Patient Meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35(23):1559-67. doi: 10.1093/eurheartj/ehu090.
- Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
- Bozkurt B, Coats A, Tsutsui H. Universal Definition and Classification of Heart Failure. *J Card Fail*. 2021;S1071-9164(21)00050-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumhach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of Heart Failure Guided by Plasma Aminoterminal Brain Natriuretic Peptide (N-BNP) Concentrations. *Lancet*. 2000;355(9210):1126-30. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02060-2.
- Pfisterer M, Buser P, Rickli H, Gutmann M, Erne P, Rickenbacher P, et al. BNP-guided vs Symptom-guided Heart Failure Therapy: The Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF) Randomized Trial. *JAMA*. 2009;301(4):383-92. doi: 10.1001/jama.2009.2.
- Schou M, Gustafsson F, Videbaek L, Andersen H, Toft J, Nyvad O, et al. Adding Serial N-terminal Pro Brain Natriuretic Peptide Measurements to Optimal Clinical Management in Outpatients with Systolic Heart Failure: A Multicentre Randomized Clinical Trial (NorthStar monitoring study). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(7):818-27. doi: 10.1093/eurjhf/hft037.
- De Vecchis R, Esposito C, Cantatrione S. Natriuretic Peptide-guided Therapy: Further Research Required for Still-unresolved Issues. *Herz*. 2013;38(6):618-28. doi: 10.1007/s00059-013-3772-8.

23. DeBeradinis B, Januzzi JL Jr. Use of Biomarkers to Guide Outpatient Therapy of Heart Failure. *Curr Opin Cardiol.* 2012;27(6):661-8. doi: 10.1097/HCO.0b013e3283587c4d.
24. Richards AM, Troughton RW. Use of Natriuretic Peptides to Guide and Monitor Heart Failure Therapy. *Clin Chem.* 2012;58(1):62-71. doi: 10.1373/clinchem.2011.165704.
25. Balion C, McKelvie R, Don-Wauchope AC, Santaguida PL, Oremus M, Keshavarz H, et al. B-type Natriuretic Peptide-guided Therapy: A Systematic Review. *Heart Fail Rev.* 2014;19(4):553-64. doi: 10.1007/s10741-014-9451-x.
26. Li Y, Pei H, Zhou X, et al. Efficacy, Modifiable Factors to Efficacy, Safety of B-type Natriuretic Peptide-Guided Heart Failure Therapy: A Meta-Analysis. *Cardiology.* 2014;66.
27. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, et al. Effect of Natriuretic Peptide-Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(8):713-20. doi: 10.1001/jama.2017.10565.
28. Januzzi JL Jr, Chen-Tournoux AA, Christenson RH, Doros G, Hollander JE, Levy PD, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Department: The ICON-RELOADED Study. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(11):1191-200. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.021.
29. Bayés-Genís A, Lopez L, Zapico E, Cotes C, Santaló M, Ordonez-Llanos J, et al. NT-ProBNP Reduction Percentage During Admission for Acutely Decompensated Heart Failure Predicts Long-term Cardiovascular Mortality. *J Card Fail.* 2005;11(5 Suppl):S3-8. doi: 10.1016/j.cardfail.2005.04.006.
30. Patel AN, Southern WN. BNP-Response to Acute Heart Failure Treatment Identifies High-Risk Population. *Heart Lung Circ.* 2020;29(3):354-60. doi: 10.1016/j.hlc.2019.02.004.
31. Carubelli V, Lombardi C, Lazzarini V, Bonadei I, Castrini AI, Gorga E, et al. N-Terminal pro-B-type Natriuretic Peptide-guided Therapy in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2016;17(11):828-39. doi: 10.2459/JCM.0000000000000419.
32. Stienen S, Salah K, Moons AH, Bakx AL, van Pol P, Kortz RAM, et al. NT-proBNP (N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide)-Guided Therapy in Acute Decompensated Heart Failure: PRIMA II Randomized Controlled Trial (Can NT-ProBNP-Guided Therapy During Hospital Admission for Acute Decompensated Heart Failure Reduce Mortality and Readmissions?). *Circulation.* 2018;137(16):1671-83. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029882.
33. Pourafkari L, Tajlil A, Nader ND. Biomarkers in Diagnosing and Treatment of Acute Heart Failure. *Biomark Med.* 2019;13(14):1235-49. doi: 10.2217/bmm-2019-0134.
34. O'Neill JO, Bott-Silverman CE, McRae AT 3rd, Troughton RW, Ng K, Starling RC, et al. B-type Natriuretic Peptide Levels are not a Surrogate Marker for Invasive Hemodynamics During Management of Patients with Severe Heart Failure. *Am Heart J.* 2005;149(2):363-9. doi: 10.1016/j.ahj.2004.05.051.
35. Kociol RD, McNulty SE, Hernandez AF, Lee KL, Redfield MM, Tracy RP, et al. Markers of Decongestion, Dyspnea Relief, and Clinical Outcomes Among Patients Hospitalized with Acute Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2013;6(2):240-5. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.969246.

