

## Aspectos Relevantes dos Peptídeos Natriuréticos na Etiologia da Dispneia na Sala de Emergência: Evidências, Indicações, Confundidores e Custo-Efetividade

*Relevant Aspects of Natriuretic Peptides in the Etiology of Dyspnea in the Emergency Room: Evidence, Indications, Confounding Factors, and Cost-Effectiveness*

Humberto Villacorta<sup>1</sup>

Universidade Federal Fluminense,<sup>1</sup> Niterói, RJ – Brasil

### Sumário

Os peptídeos natriuréticos são hormônios liberados pelo coração após uma agressão aguda ou crônica. São produzidos exclusivamente pelo coração, sendo, portanto, biomarcadores cardíacos específicos. Estudos pivotais e estudos recentes confirmam que eles são úteis na avaliação diagnóstica de pacientes com dispneia na sala de emergência, tendo alto valor preditivo na exclusão de insuficiência cardíaca aguda, sendo indicados quando há dúvidas no exame clínico. São úteis também como marcadores prognósticos e na monitoração da resposta ao tratamento. Vários estudos demonstram que são custo-eficazes na sala de emergência. No entanto, é importante salientar que deve ser utilizado sempre somado ao exame clínico e tem como limitação a redução da acurácia em alguns subgrupos, devido à influência de algumas variáveis clínicas, como idade, função renal, fibrilação atrial e obesidade. A utilização de cortes estratificados por faixa etária e técnicas de *machine learning* minimizam a influência dos confundidores.

### Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma doença grave, com elevada morbidade e mortalidade e com alta taxa de hospitalizações, que pode ter evolução ruim, se não tratada adequadamente.<sup>1</sup> Um dos principais sintomas da doença é a dispneia, que pode surgir como intolerância ao esforço nas fases iniciais, podendo evoluir para dispneia em repouso, fase em que o paciente costuma procurar a unidade de emergência para elucidação diagnóstica e tratamento. Em outras situações, o paciente abre o quadro com dispneia aguda, procurando de imediato a unidade de emergência. É importante destacar que dispneia é um

sintoma inespecífico, comum a várias desordens, o que pode dificultar o diagnóstico, podendo levar a erros e danos aos pacientes.<sup>2,3</sup>

O diagnóstico da síndrome de IC é feito com base na definição universal, que define IC como a presença de sinais e sintomas sugestivos de IC, somados à elevação de peptídeos natriuréticos ou evidência objetiva de congestão pulmonar ou sistêmica.<sup>4</sup> Muitas vezes, quando os achados típicos de IC estão presentes (ortopneia, edema, terceira bulha, hepatomegalia, turgência jugular patológica), o diagnóstico da IC pode ser feito apenas pela história e exame físico. Em outras situações, em pacientes sem sinais específicos no exame físico, a dosagem de peptídeos natriuréticos – peptídeo natriurético do tipo B (BNP) e fração N-terminal do pro-peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP) – é utilizada em conjunto com o exame clínico, no diagnóstico da IC.<sup>1</sup>

Os peptídeos natriuréticos são hormônios liberados quando o coração sofre estresse ou agressão, que, por serem produzidos exclusivamente pelos ventrículos cardíacos, são úteis no diagnóstico da IC.<sup>1,5</sup> Frente a uma agressão, independentemente da etiologia, os sistemas neuro-hormonais responsáveis pela progressão e perpetuação da IC são ativados, principalmente o sistema renina-angiotensina-aldosterona e o sistema nervoso simpático.<sup>6</sup> Para se defender, o coração produz peptídeos natriuréticos, como o BNP e o peptídeo natriurético atrial, que têm propriedades biológicas,<sup>7,8</sup> como demonstrado na Figura 1. Portanto, esses peptídeos estão elevados na IC, sendo útil ao seu diagnóstico. Mesmo quando o diagnóstico da IC é feito clinicamente, a dosagem plasmática desses biomarcadores é útil para prognosticar e monitorar o tratamento. Quanto mais elevados, pior o prognóstico.<sup>1,5</sup>

Nesse artigo destacamos os estudos que avaliaram a acurácia diagnóstica dos peptídeos natriuréticos em pacientes com dispneia aguda na sala de emergência, as indicações atuais de utilização desses biomarcadores, as limitações, assim como a custo-efetividade do seu uso.

### Palavras-chave

Peptídeos Natriuréticos; Insuficiência Cardíaca; Serviços Médicos de Emergência; Dispneia; Diagnóstico.

**Correspondência:** Humberto Villacorta •

Universidade Federal Fluminense - Rua Marquês do Paraná, 303.

CEP 24033-900, Niterói, RJ - Brasil

E-mail: hvillacorta@cardiol.br

Artigo recebido em 05/03/2024, revisado em 25/03/2024, aceito em 09/04/2024

Editor responsável pela revisão: Luis Beck-da-Silva

### Evidências do uso de peptídeos natriuréticos no diagnóstico da insuficiência cardíaca aguda

No início da década de 2000, dois estudos com pequeno número de pacientes já mostravam que a utilização da dosagem do BNP por um sistema *point of care* (resultados rápidos) poderia ser útil no diagnóstico da

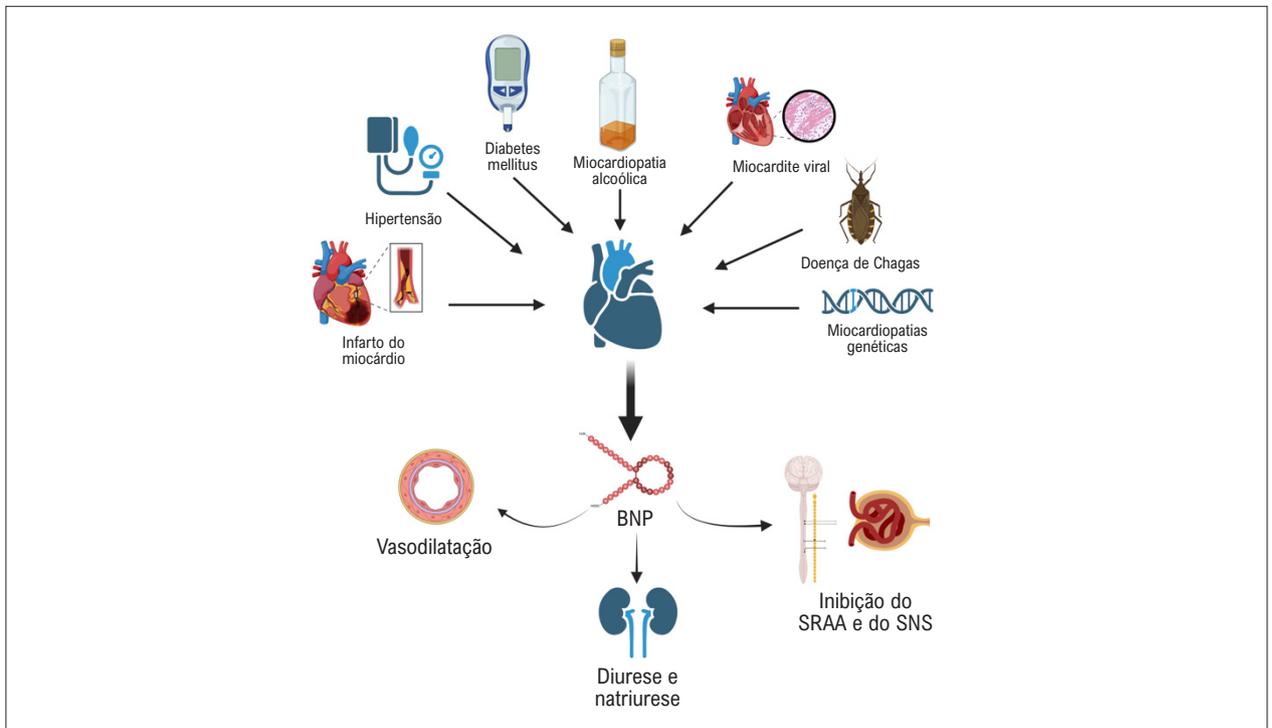
DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20240017>

**Figura Central:** Aspectos Relevantes dos Peptídeos Natriuréticos na Etiologia da Dispneia na Sala de Emergência: Evidências, Indicações, Confundidores e Custo-Efetividade



ABC Heart Fail Cardiomyop. 2024; 4(1):e20240017

Fluxograma para utilização dos peptídeos natriuréticos no diagnóstico da IC em pacientes com dispneia aguda na sala de emergência. BNP: peptídeo natriurético tipo B; IC: insuficiência cardíaca; NT-proBNP: peptídeo natriurético pró-tipo B N-terminal.



**Figura 1** – O sistema peptídico natriurético. Após uma agressão ao coração, independentemente da etiologia, o coração libera peptídeos, como BNP e peptídeo natriurético atrial, que são moléculas protetoras ao coração, promovendo vasodilatação, diurese, natriurese e inibição dos sistemas renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático. BNP: peptídeo natriurético do tipo B; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; SNS: sistema nervoso simpático.

IC na sala de emergência.<sup>9,10</sup> Dao et al. demonstraram que o BNP foi acurado no diagnóstico da IC, com estatística C de 0,97, e teria corrigido 29 dos 30 diagnósticos errados feitos pelo emergencista.<sup>9</sup> Resultados semelhantes foram obtidos por Villacorta et al., com área sob a curva (AUC) de 0,99, corrigindo todos os 16 casos de erro diagnóstico.<sup>10</sup>

A confirmação em definitivo desses achados iniciais veio com a publicação do primeiro estudo multicêntrico – Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study,<sup>2,11</sup> liderado pelo Prof. Alan S. Maisel –, a partir do qual, esses biomarcadores passaram a ser incluídos nas diretrizes de IC. Nessa publicação pivotal, que estudou 1.586 pacientes com dispneia aguda, Maisel et al. demonstraram que o BNP isoladamente apresentou acurácia superior a qualquer dado da história, exame físico ou exames laboratoriais no diagnóstico de IC.<sup>11</sup> Um corte de 100 pg/mL apresentou acurácia de 83,4% e o valor preditivo negativo para valores de BNP < 50 pg/mL foi de 96%.<sup>11</sup> Em uma publicação adicional do mesmo estudo, McCullough et al. demonstraram que mesmo quando a probabilidade clínica estimada pelo emergencista era > 80%, o BNP acrescentou informação, aumentando a acurácia de 74% para 81,2%.<sup>2</sup> Em pacientes com probabilidade clínica intermediária (entre 21% e 79%), o corte de 100 pg/mL de BNP classificou corretamente 74% dos casos.<sup>2</sup> É importante destacar que a melhor AUC observada ocorreu quando se combinou o julgamento clínico com o BNP – AUC de 0,86, 0,90 e 0,93 para julgamento clínico isolado, BNP isolado e julgamento clínico combinado a BNP, respectivamente.<sup>2</sup>

A validação do uso de NT-proBNP ocorreu pouco depois, com o estudo PRIDE,<sup>12</sup> liderado pelo Prof. James L. Januzzi, em que resultados semelhantes aos observados com BNP foram encontrados. Nesse estudo, foram incluídos 600 pacientes com dispneia na unidade de emergência. Um corte de 300 pg/mL de NT-proBNP teve excelente desempenho para excluir o diagnóstico de IC (*rule out*), com valor preditivo negativo de 99%. Os autores testaram nesse estudo uma estratégia para minimizar os efeitos da idade sobre os peptídeos natriuréticos. Para confirmar o diagnóstico de IC (*rule in*), validaram cortes estratificados por faixa etária. Cortes de 450 pg/mL e 900 pg/mL tiveram boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de IC para as faixas etárias de < 50 e ≥ 50 anos, respectivamente.<sup>12</sup> O NT-proBNP foi o principal preditor do diagnóstico de IC, sendo superior ao julgamento clínico (AUC 0,90 versus 0,94). No entanto, ao se combinar julgamento clínico com NT-proBNP, obteve-se a maior AUC (0,96).

Um ano depois, em um estudo multicêntrico, com 1.256 pacientes, Januzzi et al. derivou e validou cortes de NT-proBNP estratificados por 3 faixas etárias, através do uso de técnicas de *bootstrapping* e regressão logística multivariada.<sup>13</sup> Cortes de 450, 900 e 1.800 pg/mL, para as faixas etárias < 50, 50 a 75 e > 75 anos de idade, tiveram sensibilidade de 90% e especificidade de 84%. Vale mencionar que pacientes com valores admissionais > 5.180 pg/mL apresentaram risco elevado de morte em até 76 dias.<sup>13</sup>

Mais recentemente, esses cortes estratificados por idade foram revalidados no estudo ICON-RELOADED,<sup>14</sup> em 1.461 pacientes com dispneia aguda. Os cortes mostraram boa sensibilidade e especificidade. O corte de 300 pg/mL teve valor preditivo negativo de 98% para excluir IC. Adicionalmente, várias metanálises e revisões sistemáticas confirmam os achados dos estudos pivotais, mostrando boa acurácia diagnóstica do BNP e NT-proBNP em pacientes com dispneia aguda.<sup>15-18</sup>

### Indicações e uso prático

As principais diretrizes de IC recomendam o uso dos peptídeos natriuréticos no auxílio diagnóstico da IC aguda, em pacientes com dispneia aguda, em conjunto com o exame clínico, quando há dúvidas no diagnóstico com a utilização apenas do exame clínico.<sup>1,19,20</sup> Mesmo nos casos em que o diagnóstico da IC foi feito com bases clínicas, há indicação da dosagem desses biomarcadores, para fins de prognóstico e para monitorar a resposta ao tratamento.<sup>1,19,20</sup>

A Figura Central mostra os cortes sugeridos dos peptídeos natriuréticos no auxílio diagnóstico da IC na sala de emergência. Os cortes para afastar o diagnóstico de IC são BNP < 100 pg/mL ou NT-proBNP < 300 pg/mL.<sup>1,5,19,20</sup> Para confirmar o diagnóstico, o corte de BNP é de 400 pg/mL. Para o NT-proBNP, Januzzi et al. criaram cortes estratificados por faixa etária, que corrigem para a idade e função renal. Para indivíduos nas faixas etárias < 50 anos, 50 a 75 anos e > 75 anos de idade, os cortes sugeridos são 450, 900 e 1800 pg/mL.<sup>5</sup> A faixa entre os dois cortes, de exclusão e de confirmação, é chamada de faixa cinzenta. Quando os valores estão nessa faixa o biomarcador é pouco útil, pois não consegue afastar nem confirmar o diagnóstico. Na faixa cinzenta podemos ter pacientes com IC ou com outros diagnósticos, como doença pulmonar obstrutiva crônica, pneumonia, broncoaspiração, tromboembolismo pulmonar e outros. Nessa situação, o tirocínio clínico deve ser usado e, se necessário, outros exames diagnósticos devem ser solicitados.

### Confundidores e limitações do uso dos peptídeos natriuréticos

Além da limitação da faixa cinzenta, outras limitações devem ser levadas em conta ao interpretar os resultados dos peptídeos natriuréticos.<sup>21</sup> Algumas variáveis influenciam seus níveis. Idade, função renal reduzida (taxa de filtração glomerular < 60 mL/min) e fibrilação atrial elevam as concentrações desses biomarcadores. Por outro lado, obesidade reduz os níveis de BNP e NT-proBNP, para a mesma gravidade, em comparação a não obesos.<sup>21</sup> Em algumas situações os peptídeos natriuréticos podem estar inesperadamente baixos nas primeiras horas, como choque cardiogênico de instalação rápida, insuficiência mitral aguda e edema pulmonar *flash*.<sup>21</sup> Por fim, vale salientar que a medicação sacubitril/valsartana tem como alvo a inibição da neprilissina, uma enzima que degrada BNP. Dessa forma, em pacientes em uso dessa medicação, os valores de BNP podem estar elevados, embora haja variações de acordo com a marca do teste usado.<sup>22</sup> Nesses casos, a dosagem do NT-proBNP, que não é alvo da medicação, estaria indicada.

Portanto, apesar de os peptídeos natriuréticos terem, de um modo geral, boa acurácia no diagnóstico da IC aguda, essa acurácia é reduzida em alguns subgrupos, principalmente idosos, paciente com taxas de filtração glomerular abaixo de 60 mL/min e obesos. Por exemplo, no estudo colaborativo de Januzzi et al., a AUC foi de 99%, 93% e 86% para faixas etárias < 50, 50 a 75 e > 75 anos de idade.<sup>13</sup>

Uma maneira de minimizar os efeitos na confirmação diagnóstica (*rule in*), é usar os cortes estratificados por faixa etária, pois fibrilação atrial e disfunção renal são mais comuns em idosos.<sup>5</sup> No caso da obesidade, o problema seria na exclusão do diagnóstico de IC (*rule out*), pois obesos podem apresentar IC com valores abaixo dos cortes tradicionais. Alguns autores sugerem reduzir o corte de exclusão nos obesos. Em um estudo com NT-proBNP, em comparação ao corte tradicional de 300 pg/mL, cortes estratificados pelo índice de massa corporal (redução de 33% no corte para índice de massa corporal entre 30 e 34,9 e de 50% para índice de massa corporal  $\geq$  35) melhoraram a acurácia do teste.<sup>23</sup>

Uma outra estratégia que tem sido usada para minimizar os efeitos dos confundidores na acurácia diagnóstica dos peptídeos natriuréticos é a utilização de modelos criados por técnicas de *machine learning*. Lee et al., em projeto internacional colaborativo liderado pelo Prof. Nicholas L. Mills, criaram um modelo de *machine learning* chamado CODE-HF.<sup>24</sup> O modelo consiste de 10 variáveis clínicas combinadas ao NT-proBNP como uma variável contínua. Esta ferramenta excluiu (*rule out*) e confirmou (*rule in*) o diagnóstico de IC aguda com mais precisão do que qualquer outra abordagem usando apenas cortes de NT-proBNP isoladamente. Importante ressaltar que os cortes tradicionais tiveram acurácia limitada em alguns subgrupos, como idosos, obesos e portadores de disfunção renal, enquanto que o CODE-HF funcionou de forma consistente em todos os subgrupos.<sup>24</sup>

Por fim, a acurácia dos peptídeos natriuréticos no diagnóstico da IC pode ser melhorada com o uso conjunto de outras ferramentas, como o ultrassom pulmonar e a ecocardiografia.<sup>25</sup>

### **Custo-eficácia dos peptídeos natriuréticos no diagnóstico da insuficiência cardíaca aguda**

Múltiplos estudos avaliaram a custo-eficácia da utilização dos peptídeos natriuréticos no diagnóstico da IC aguda em pacientes com dispnéia na sala de emergência.<sup>26-30</sup> O primeiro a avaliar essa questão foi liderado pelo Prof. Christian Mueller, na Universidade de Basel, Suíça.<sup>26</sup> Nesse estudo randomizado, com 452 pacientes com dispnéia aguda, a utilização de BNP reduziu o custo médio de \$7.264 para \$5.410 dólares por paciente, uma economia de \$1.854 dólares por paciente. A redução de custo foi basicamente causada por menor necessidade de hospitalização e de utilização de terapia intensiva no grupo que usou BNP e pela redução do tempo de internação – mediana de 3 dias a menos – no grupo BNP.<sup>26</sup> Resultados semelhantes foram observados com NT-proBNP.<sup>27,28</sup> Siebert et al. demonstraram que a utilização de NT-proBNP estaria associada à redução de 9,4% dos custos, com economia de \$474 dólares por paciente.<sup>27</sup> Dados do estudo IMPROVE-CHF mostraram economia de \$949 dólares por paciente com o uso de NT-proBNP, às custas de redução

do tempo de permanência na sala de emergência, redução de custos médicos diretos na sala de emergência, redução de internações e redução dos custos com serviços ambulatoriais em até 60 dias após a inclusão no estudo.<sup>28</sup>

Um estudo recente feito pela Ontario Health concluiu que a utilização de BNP ou NT-proBNP seria custo-efetiva em Ontario, reduzindo o tempo de internação hospitalar em pelo menos um dia.<sup>30</sup> No Brasil, Araújo e Souza<sup>29</sup> demonstraram que o BNP utilizado na rede pública – Sistema Único de Saúde (SUS) – reduziria a necessidade de exames de ecocardiograma em 58% e hospitalizações em 12%. Os custos por paciente para o grupo BNP e o grupo com diagnóstico clínico isolado foram de R\$ 652,04 e R\$ 659,53, respectivamente.<sup>29</sup> Análises feitas pelo Ministério da Saúde também concluíram que os peptídeos natriuréticos são custo-eficazes no SUS.<sup>31,32</sup> A Tabela 1 resume os principais estudos de custo-eficácia dos peptídeos natriuréticos no diagnóstico da IC na sala de emergência.

### **Conclusões**

Os peptídeos natriuréticos são úteis na avaliação diagnóstica de pacientes com dispnéia na sala de emergência, tendo alto valor preditivo na exclusão de IC aguda, sendo indicados quando há dúvidas no exame clínico. Mesmo com o diagnóstico clínico confirmado, há indicação de sua dosagem, para fins de prognóstico e monitoração da resposta ao tratamento. É uma ferramenta custo-eficaz e, desde seu lançamento, há duas décadas, seu uso vem sendo ampliado. No entanto, é importante salientar que deve ser utilizado sempre somado ao exame clínico e tem como limitação a redução da acurácia em alguns subgrupos, devido à influência de algumas variáveis clínicas, como idade, função renal, fibrilação atrial e obesidade. A utilização de cortes estratificados por faixa etária e técnicas de *machine learning* minimizam a influência dos confundidores.

### **Contribuição dos autores**

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Villacorta H.

#### **Potencial conflito de interesse**

Honorários de palestrante e apoio de estudo da Roche Diagnostics.

#### **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.

**Tabela 1 – Principais estudos de custo-eficácia do papel diagnóstico dos peptídeos natriuréticos na sala de emergência**

Estudo	Tipo de estudo	n	Principais achados
Mueller et al. <sup>26</sup>	Prospectivo, randomizado, controlado, unicego, unicêntrico (Basel, Suíça)	452	Economia de \$1.854 dólares por paciente; menor necessidade de hospitalização e de utilização de terapia intensiva; redução do tempo de internação
Siebert et al. <sup>27</sup>	Prospectivo, cego, unicêntrico; subanálise do estudo PRIDE (Boston, EUA)	599	Redução de 9,4% nos custos, com economia de \$474 dólares por paciente
Moe et al. <sup>28</sup>	Prospectivo, randomizado, controlado, duplo-cego, multicêntrico (Canadá)	500	Economia de \$949 dólares por paciente; redução do tempo de permanência na sala de emergência; redução de custos médicos diretos na sala de emergência; redução de internações e redução dos custos ambulatoriais em até 60 dias após a inclusão
Araújo et al. <sup>29</sup>	Modelo analítico de decisão, projetado para o SUS, usando algoritmo do estudo PRIDE <sup>12</sup> (Brasil)	Não se aplica	Os custos por paciente para o grupo BNP e o grupo diagnóstico clínico isolado foram de R\$ 652,04 e R\$ 659,53, respectivamente; reduziria a necessidade de exames de ecocardiograma em 58% e hospitalizações em 12%
Ontario Health <sup>30</sup>	Revisão sistemática, com análise econômica de 12 estudos	Não se aplica	Redução do tempo de internação em pelo menos 1 dia, sendo altamente custo-eficaz
Ministério da Saúde, Brasil <sup>31,32</sup>	Parecer Técnico	Não se aplica	Peptídeos natriuréticos são úteis para afastar IC aguda em pacientes com dispnéia na sala de emergência, sendo custo-eficazes no SUS

BNP: peptídeo natriurético do tipo B; IC: insuficiência cardíaca.

## Referências

- 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.
- McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, et al. B-type Natriuretic Peptide and Clinical Judgment in Emergency Diagnosis of Heart Failure: Analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. Circulation. 2002;106(4):416-22. doi: 10.1161/01.cir.0000025242.79963.4c.
- Zwaan L, Thijs A, Wagner C, Timmermans DR. Does Inappropriate Selectivity in Information Use Relate to Diagnostic Errors and Patient Harm? The Diagnosis of Patients with Dyspnea. Soc Sci Med. 2013;91:32-8. doi: 10.1016/j.socscimed.2013.05.001.
- Bozkurt B, Coats A, Tsutsui H. Universal Definition and Classification of Heart Failure. J Card Fail. 2021;1071-9164(21)00050-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
- Bayes-Genis A, Docherty KF, Petrie MC, Januzzi JL, Mueller C, Anderson L, et al. Practical Algorithms for Early Diagnosis of Heart Failure and Heart Stress Using NT-proBNP: A Clinical Consensus Statement from the Heart Failure Association of the ESC. Eur J Heart Fail. 2023;25(11):1891-8. doi: 10.1002/ehfj.3036.
- McMurray JJ, Pfeffer MA. Heart Failure. Lancet. 2005;365(9474):1877-89. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66621-4.
- Kuwahara K. The Natriuretic Peptide System in Heart Failure: Diagnostic and Therapeutic Implications. Pharmacol Ther. 2021;227:107863. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107863.
- Della Corte V, Pacinella G, Todaro F, Pecoraro R, Tuttolomondo A. The Natriuretic Peptide System: A Single Entity, Pleiotropic Effects. Int J Mol Sci. 2023;24(11):9642. doi: 10.3390/ijms24119642.
- Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amrinovin R, Lenert L, et al. Utility of B-type Natriuretic Peptide in the Diagnosis of Congestive Heart Failure in an Urgent-care Setting. J Am Coll Cardiol. 2001;37(2):379-85. doi: 10.1016/s0735-1097(00)01156-6.
- Villacorta H, Duarte A, Duarte NM, Carrano A, Mesquita ET, Dohmann HJ, et al. The Role of B-type Natriuretic Peptide in the Diagnosis of Congestive Heart Failure in Patients Presenting to an Emergency Department with Dyspnea. Arq Bras Cardiol. 2002;79(6):569-72. doi: 10.1590/s0066-782x2002001500002.
- Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid Measurement of B-type natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure. N Engl J Med. 2002;347(3):161-7. doi: 10.1056/NEJMoa020233.
- Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. Am J Cardiol. 2005;95(8):948-54. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.12.032.
- Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, et al. NT-proBNP Testing for Diagnosis and Short-term Prognosis in Acute Destabilized Heart Failure: An International Pooled Analysis of 1256 Patients: The International Collaborative of NT-proBNP Study. Eur Heart J. 2006;27(3):330-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehi631.

14. 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.
15. Clerico A, Fontana M, Zyw L, Passino C, Emdin M. Comparison of the Diagnostic Accuracy of Brain Natriuretic Peptide (BNP) and the N-terminal Part of the Propeptide of BNP Immunoassays in Chronic and Acute Heart Failure: A Systematic Review. *Clin Chem.* 2007;53(5):813-22. doi: 10.1373/clinchem.2006.075713.
16. Worster A, Balion CM, Hill SA, Santaguida P, Ismaila A, McKelvie R, et al. Diagnostic Accuracy of BNP and NT-proBNP in Patients Presenting to Acute Care Settings with Dyspnea: A Systematic Review. *Clin Biochem.* 2008;41(4-5):250-9. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2007.08.008.
17. Mastandrea P. The Diagnostic Utility of Brain Natriuretic Peptide in Heart Failure Patients Presenting with Acute Dyspnea: A Meta-Analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(6):1155-65. doi: 10.1515/cclm-2012-0503.
18. Martindale JL, Wakai A, Collins SP, Levy PD, Diercks D, Hiestand BC, et al. Diagnosing Acute Heart Failure in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Emerg Med.* 2016;23(3):223-42. doi: 10.1111/acem.12878.
19. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumgartner H, 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.
20. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(17):263-421. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.012.
21. Nishikimi T, Nakagawa Y. Potential Pitfalls When Interpreting Plasma BNP Levels in Heart Failure Practice. *J Cardiol.* 2021;78(4):269-74. doi: 10.1016/j.jcc.2021.05.003.
22. Ibrahim NE, McCarthy CP, Shrestha S, Gaggin HK, Mukai R, Szymonifka J, et al. Effect of Nephilysin Inhibition on Various Natriuretic Peptide Assays. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(11):1273-84. doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.063.
23. Kozhuharov N, Martin J, Wussler D, Lopez-Ayala P, Belkin M, Strebel I, et al. Clinical Effect of Obesity on N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide Cut-off Concentrations for the Diagnosis of Acute Heart Failure. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(9):1545-54. doi: 10.1002/ehf.2618.
24. Lee KK, Doudesis D, Anwar M, Astengo F, Chenevier-Gobeaux C, Claessens YE, et al. Development and Validation of a Decision Support Tool for the Diagnosis of Acute Heart Failure: Systematic Review, Meta-analysis, and Modelling study. *BMJ.* 2022;377:e068424. doi: 10.1136/bmj-2021-068424.
25. Palazzuoli A, Ruocco G, Pellicori P, Gargani L, Coiro S, Lamiral Z, et al. Multimodality Assessment of Congestion in Acute Heart Failure: Associations with Left Ventricular Ejection Fraction and Prognosis. *Curr Probl Cardiol.* 2024;49(3):102374. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102374.
26. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, et al. Use of B-type Natriuretic Peptide in the Evaluation and Management of Acute Dyspnea. *N Engl J Med.* 2004;350(7):647-54. doi: 10.1056/NEJMoa031681.
27. Siebert U, Januzzi JL Jr, Beinfeld MT, Cameron R, Gazelle GS. Cost-effectiveness of Using N-terminal pro-brain Natriuretic Peptide to Guide the Diagnostic Assessment and Management of Dyspneic Patients in the Emergency Department. *Am J Cardiol.* 2006;98(6):800-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.06.005.
28. Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, 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(24):3103-10. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.666255.
29. Araújo DV, Souza CPR. Analysis of the Cost-effectiveness of B-type Natriuretic Peptide Compared to Clinical Judgment in Patients Presenting Acute Dyspnea Within the Context of Brazil's Unified Healthcare System (SUS). *Rev SOCERJ* 2008;21(4):217-25.
30. Ontario Health. Use of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and N-Terminal proBNP (NT-proBNP) as Diagnostic Tests in Adults With Suspected Heart Failure: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2021;21(2):1-125.
31. Brasil. Ministério da Saúde. Parecer Técnico-Científico: Uso dos Peptídeos Natriuréticos para o Diagnóstico de Insuficiência Cardíaca em Pacientes com Dispneia Aguda. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
32. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Relatório de Recomendação: Peptídeos Natriuréticos tipo B (BNP e NT-proBNP) para Pacientes de 18 a 44 anos com Insuficiência Cardíaca. Brasília: Ministério da Saúde; 2022.

