

Peptídeos Natriuréticos tipo B
(BNP e NT-ProBNP) para o diagnóstico
de Insuficiência Cardíaca

Nº 386

Novembro/2018



produto/procedimento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Peptídeos Natriuréticos tipo B
(BNP e NT-ProBNP) para o diagnóstico
de Insuficiência Cardíaca

Brasília – DF
2018



2018 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



SUMÁRIO

1	CONTEXTO	4
2	RESUMO EXECUTIVO	6
3	INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.....	9
3.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	9
3.2	Métodos para o diagnóstico na atenção primária à saúde	9
4	DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA AVALIADA	10
5	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS PARA AS PROPRIEDADES DIAGNÓSTICAS DOS PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS	11
5.1	Revisão sistemática dos estudos de acurácia diagnóstica dos peptídeos natriuréticos para o diagnóstico de IC.....	11
6	PROPOSTA DE USO DA TECNOLOGIA	23
6.1	Recomendações propostas no PCDT de insuficiência cardíaca	23
6.2	Justificativas para a tomada de decisão pelo grupo elaborador do PCDT de insuficiência cardíaca	25
6.3	Considerações do grupo elaborador do PCDT de insuficiência cardíaca a respeito dos testes diagnósticos 27	
7	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	28
7.1	Revisão sistemática da literatura por estudos relatando a incidência da IC ou a proporção de diagnósticos confirmados de IC entre casos suspeitos no Brasil	32
7.2	Estudo de impacto Orçamentário: Comparação entre o cenário atual (Ecocardiografia) e um cenário alternativo (BNP ou NT-ProBNP) para o diagnóstico de IC entre pacientes de baixa a moderada probabilidade clínica na atenção primária	37
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	42
9	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	43
10	CONSULTA PÚBLICA.....	44
11	DELIBERAÇÃO FINAL	44
12	DECISÃO	45
13	REFERÊNCIAS	46
	APÊNDICE	51



1 CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.



Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



2 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: PEPTÍDEO NATRIURÉTICO TIPO B (BNP) e FRAGMENTO N-TERMINAL DO PEPTÍDEO NATRIURÉTICO ATRIAL (NT-ProBNP)

Indicação: Diagnóstico de insuficiência cardíaca.

Demandante: Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS)

Contexto: A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica frequente que representa a etapa final de diferentes cardiopatias e constitui um grave problema de saúde pública. Sua prevalência em adultos é estimada entre 1 e 2%, chegando a 10% nas pessoas com idade acima de 75 anos. No Brasil, estima-se que a prevalência de IC supere os 6 milhões de pessoas afetadas. Segundo dados do DATASUS, a IC resulta em mais de 300.000 internações por ano, o que corresponde a um terço das internações por doenças cardíacas. Estima-se que a taxa de mortalidade hospitalar por IC seja de aproximadamente 8%.

Pergunta: Qual a acurácia diagnóstica e qual o impacto orçamentário do BNP/NT-ProBNP para o diagnóstico de insuficiência cardíaca na atenção primária à saúde do SUS.

Evidências científicas: Foi realizada uma atualização da revisão sistemática e metanálise de Booth e colaboradores (2014). Existe extensa documentação em estudos científicos publicados de que os testes BNP/NT-ProBNP apresentam boa acurácia diagnóstica para o diagnóstico de IC na atenção primária (acurácia global de aproximadamente 80%). A qualidade da evidência para os dados de sensibilidade é moderada, enquanto que para os dados de especificidade é baixa, de acordo com o GRADE.

Avaliação de Impacto Orçamentário: O presente estudo de impacto orçamentário aplica como caso base um cenário bastante conservador de custo na incorporação do BNP/NT-ProBNP, estimando impacto orçamentário total de R\$ 39.054.323,64 no primeiro ano, e de R\$ 206.242.756,48 para um período de 5 anos. Importante considerar que esse custo é conservador, pois: (a) foi utilizada toda a população brasileira como base, incluindo a população atendida na saúde suplementar; (b) os parâmetros de custos foram bastante conservadores, sendo utilizado o custo de BNP vinculado a pequenas licitações e o valor de custo de ecocardiograma de acordo com o SIGTAP, não considerando o custo de encaminhamento para especialista e retorno à unidade de saúde, prática comum em diversos municípios para a solicitação do exame; (c) foi considerado também que toda a população suspeita seria avaliada, contudo esperamos que, devido a problemas de acesso, os números reais sejam inferiores; (d) foi considerada adoção plena a 100% desde a incorporação, cenário que dificilmente seria observado. Análise complementar, utilizando os mesmos



parâmetros conservadores acima apresentados, definiu como o BNP/NT-ProBNP promovendo economia para o SUS caso possua um valor igual ou inferior a R\$ 13,64. Considerando o custo da ecografia equivalente a R\$ 79,20, resultaria em impacto orçamentário de R\$ 130.147.691,10 em cinco anos; nesse cenário, a incorporação do BNP/NT-ProBNP promoveria economia para o SUS caso possua valor igual ou inferior a R\$ 27,00.

Experiência Internacional: BNP/NT-ProBNP já vêm sendo utilizados na atenção primária de outros países. O exemplo mais proeminente é o sistema público de saúde do Reino Unido.

Discussão: O teste diagnóstico é de fácil implementação e apresenta menos restrições logísticas do que o referenciamento ao cardiologista e a realização de ecocardiografia, os quais são atualmente os métodos majoritariamente utilizados para o diagnóstico de IC na atenção primária. A logística da realização da ecocardiografia é mais complexa comparada à realização do teste proposto, demandando também estrutura diferenciada e longo período de formação de ecocardiografistas; a dosagem de BNP ou de NT-ProBNP pode ser realizada em pequenos municípios, onde não se dispõe de estrutura para a realização de exames mais complexos, ajudando a reduzir inequidades em saúde. É provável que o valor de reembolso de R\$ 39,94 por ecocardiografia potencialmente esteja subestimando o custo do exame para o sistema; adicionalmente o custo de R\$ 50,00 pelo exame de BNP ou NT-ProBNP realizado deve diminuir com aumento de escala. Não estão também computadas potenciais economias e ganho em saúde com o diagnóstico mais precoce da IC e do uso da ecocardiografia em um espectro de pacientes no qual o uso do exame seria mais benéfico. A estimativa do impacto orçamentário no cenário base é extremamente conservadora. A disponibilização do BNP/NT-ProBNP tem potencial de auxiliar a suprir a demanda reprimida no diagnóstico da IC e de diminuir inequidades em saúde, uma vez que está facilitando o acesso às estratégias diagnósticas, diminuindo a necessidade de ecocardiografia e oferecendo alternativa de mais fácil implantação para pequenos municípios. Contudo, é importante salientar que o BNP/NT-ProBNP não substitui plenamente a ecocardiografia, sendo essa última necessária para confirmação diagnóstica nos casos em que o BNP/NT-ProBNP for positivo. Nesse caso, a cada 2,93 exames de BNP ou NT-ProBNP, espera-se que uma ecocardiografia será poupada. As estimativas de impacto orçamentário poderão ser aprimoradas a partir de registro do consumo do BNP/NT-ProBNP e dos custos efetivos de aquisição do teste quando da sua implementação inicial.

Recomendação inicial da CONITEC: Os membros do Plenário da CONITEC, em sua 65ª reunião ordinária, recomendaram que a matéria fosse enviada à Consulta Pública com manifestação preliminar favorável à incorporação.



Consulta pública: A consulta pública nº 31/2018 foi realizada entre os dias 06/07/2018 e 25/07/2018. Foram recebidas 43 contribuições, sendo 30 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 13 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. A participação na consulta pública foi majoritariamente de profissionais da saúde e interessados no tema. Das 43 contribuições recebidas, 41 concordaram totalmente com a recomendação preliminar, uma concordou parcialmente e uma discordou totalmente. Todas as contribuições da consulta pública foram analisadas, discutidas e respondidas. Após apreciação das contribuições encaminhadas, pela consulta pública, o plenário da CONITEC entendeu que o resultado da consulta pública esteve em linha com a decisão preliminar realizada, mantendo-se assim a recomendação favorável à incorporação da tecnologia.

Recomendação final da CONITEC: Os membros da CONITEC presentes na 70ª reunião ordinária, no dia 30 de agosto de 2018, deliberaram, por recomendar a incorporação ao SUS do teste BNP/NT-ProBNP. Foi assinado o registro de deliberação Nº 372/2018.

Decisão: Incorporar os peptídeos natriuréticos tipo B (BNP e NT-ProBNP) para diagnóstico de insuficiência cardíaca, para uso conforme diretrizes do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Dada pela Portaria nº 62, publicada no DOU nº 218, pág. 56, seção 1, em 13 de novembro de 2018.



3 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

3.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica frequente que representa a etapa final de diferentes cardiopatias e constitui um grave problema de saúde pública. Sua prevalência em adultos é estimada entre 1 e 2%, chegando a 10% nas pessoas com idade acima de 75 anos. No Brasil, estima-se que a prevalência de IC supere os 6 milhões de pessoas afetadas. Segundo dados do DATASUS, a IC resulta em mais de 300.000 internações por ano, o que corresponde a um terço das internações por doenças cardíacas. Estima-se que a taxa de mortalidade hospitalar por IC seja de aproximadamente 8%.

A síndrome da IC pode manifestar-se clinicamente nos ambulatórios como edema de extremidades e dispneia aos esforços com início gradual ou então pode manifestar-se de forma aguda, como insuficiência respiratória por congestão pulmonar requerendo hospitalização. Em relação à presença ou não de disfunção ventricular, a IC pode ser classificada como IC com fração de ejeção reduzida (ICFER) ou como IC de fração de ejeção preservada (ICFEp).

3.2 MÉTODOS PARA O DIAGNÓSTICO NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE

O diagnóstico de IC pode ser suscitado com base em critérios clínicos, apoiado em exames complementares de baixa complexidade, como radiografia de tórax e eletrocardiograma. A confirmação diagnóstica é realizada pela combinação de critérios clínicos e, geralmente, por um teste não invasivo capaz de avaliar a função cardíaca sistólica e diastólica, como a ecocardiografia transtorácica bidimensional. A ecocardiografia consagrou-se como método acurado para estabelecer o diagnóstico de IC, além de sugerir possível etiologias e possibilitar o diagnóstico diferencial. No entanto, para a utilização em larga escala no âmbito da atenção primária do SUS, a ecocardiografia apresenta limitações na sua capacidade instalada, como as quantidades de cardiologistas habilitados e de aparelhos de ecocardiografia, bem como sua distribuição desigual nas diferentes localidades brasileiras. Nesse sentido, a incorporação do BNP, um exame laboratorial de fácil coleta, mensuração e interpretação, viria a facilitar o estabelecimento de diagnóstico na atenção primária, reduzindo subdiagnósticos e otimizando o referenciamento ao cardiologista. Está sendo proposta a utilização do BNP para a avaliação diagnóstica inicial de casos suspeitos de IC, e não para monitorização terapêutica de casos estabelecidos.



4 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA AVALIADA

Tipo: Produto para a saúde – Kit Teste diagnóstico BNP

Nome do procedimento: PEPTÍDEO NATRIURÉTICO TIPO B (BNP) e N-TERMINAL PRÓ-PEPTÍDEO NATRIURÉTICO TIPO B (NT-ProBNP)

O biomarcador peptídeo natriurético tipo B (BNP) e sua pró-molécula (NT-ProBNP) são exames laboratoriais dosado no sangue periférico de pacientes com suspeita clínica de IC. Utilizam-se para distinção entre estados de hipervolemia e insuficiência cardíaca de condições não cardíacas com manifestações clínicas semelhantes.

Nome técnico: Peptídeo Natriurético tipo B / NT-ProBNP

Descrição técnica: Os peptídeos natriuréticos são membros de uma classe de hormônios que regulam a pressão arterial. O coração é a principal fonte para o BNP e para o NT-ProBNP circulantes em humanos. A molécula é liberada na circulação em resposta a aumento na pressão intra-cardíaca. Numerosos estudos demonstraram que elevações nos níveis de BNP e de NT-ProBNP circulantes são encontradas nas fases mais precoces da IC. O BNP e o NT-ProBNP séricos elevam-se continuamente na medida em que a IC avança. A testagem do BNP/ NT-ProBNP sérico oferece uma medida não-invasiva e objetiva para a avaliação de pacientes sob risco de IC.

Nome comercial: Vide **Quadro 1**.

Fabricante: Vide **Quadro 1**.

Quadro 1 – Nomes comerciais e fabricantes de testes para dosagem do peptídeo natriurético tipo B

NOME DO PRODUTO	FABRICANTE
ADVIA CENTAUR BNP	SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICOS LTDA
TRIAJE BNP TEST	NOVA ANALISE DIAGNOSTICOS LTDA-ME
AXSYM BNP REAGENTS / AXSYM BNP REAGENTES	ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA
TRIAJE BNP TEST	ANFLA PRODUTOS PARA DIAGNOSTICO LABORATORIAL LTDA
MERITAS BNP	TRINITY BIOTECH DO BRASIL



ELECSYS PRO BNP	ROCHE DIAGNÓSTICA BRASIL LTDA
KIT DE REAGENTE IMUNODIAGNOSTICO VITROS NT-PRO BNP	JOHNSON & JOHNSON DO BRASIL INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS PARA SAÚDE LTDA
REAGENTE FLEX DE PEPTIDEO NATRIURETICO N TERMINAL PRO- CEREBRO (PBNP) DIMENSION	DADE BEHRING LTDA
RAMP NT - PRO BNP	ASTRA CIENTÍFICA LTDA ME
KIT DE REAGENTE IMUNODIAGNOSTICO VITROS NT-PRO BNP	ORTHO CLINICAL DIAGNÓSTICS DO BRASIL PRODUTOS PARA SAÚDE LTDA
ELECSYS PRO BNP	ROCHE DIAGNÓSTICA BRASIL LTDA

Indicação aprovada na Anvisa: diagnóstico de insuficiência cardíaca.

Indicação proposta para incorporação no SUS: diagnóstico de insuficiência cardíaca na rede de atenção primária à saúde.

5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS PARA AS PROPRIEDADES DIAGNÓSTICAS DOS PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas sobre a acurácia diagnóstica e o impacto orçamentário dos peptídeos natriuréticos para o diagnóstico de IC na atenção primária, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

5.1 REVISÃO SISTEMÁTICA DOS ESTUDOS DE ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DOS PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS PARA O DIAGNÓSTICO DE IC

Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na **Tabela 1**.

Tabela 1 - Pergunta estruturada para elaboração do RELATÓRIO (PICD)

População	Pacientes sintomático (síndromes dispneicas e edematosas), com Método padrão de referência de elevada acurácia (Ex suspeita clínica de insuficiência cardíaca)
Teste diagnóstico (tecnologia)	BNP ou NT-ProBNP



Comparação	Diagnóstico usual (história clínica, exame físico e ecocardiografia)
Doença-alvo	Insuficiência cardíaca com função sistólica comprometida
Tipo de estudo	Estudos de acurácia de teste diagnóstico com delineamento transversal, coorte ou caso-controle

Métodos

Foi realizada uma busca sistemática por estudos publicados a partir de janeiro de 2012 e que tenham avaliado a acurácia diagnóstica de BNP ou de NT-ProBNP para o diagnóstico de ICFe na atenção primária ou em outros contextos ambulatoriais. A busca foi direcionada a pacientes apresentando-se com síndromes dispneicas ou edematosas e foi realizada nas bases de dados MEDLINE (Pubmed) e EMBASE (Embase.com). A **Tabela 1** apresenta a estruturação da questão de pesquisa.

Foram utilizados termos descritores (Emtree/MeSH) e palavras-texto sinônimas para os seguintes elementos da questão de pesquisa: “brain-type atrial natriuretic peptide”, “BNP”, “NT-ProBNP”, “dyspnea” e “edema”. Adicionalmente, foi utilizado um filtro de busca altamente sensível proposto por Wilczynski et al para identificação de estudos de teste diagnóstico (96,9% de sensibilidade e 78% especificidade)¹. A estratégia de busca completa está apresentada no **Quadro 2**.

Em caráter complementar, foi realizada a busca manual por estudos relevantes entre as referências dos estudos inicialmente selecionados. Os estudos selecionados na revisão sistemática de Booth et al foram obtidos para realização de extração de dados e obtenção de informações adicionais².

Quadro 2 – Estratégia de busca para revisão sistemática da literatura sobre acurácia diagnóstica do BNP e do NT-ProBNP para o diagnóstico inicial de insuficiência cardíaca. Estratégia para EMBASE.

1	Pacientes sob suspeita de insuficiência cardíaca (síndromes dispneicas ou edematosas)	'dyspnea'/exp OR 'dyspnea' OR 'breathing difficulties' OR 'breathing difficulty' OR 'breathlessness' OR 'difficult breathing' OR 'difficult repiration' OR 'difficulty breathing' OR 'dyspneas' OR 'dyspneic syndrome' OR 'dyspnoea' OR 'dyspnoeae' OR 'dyspnoeas' OR 'effort dyspnea' OR 'effort dyspnoea' OR 'labored respiration' OR 'laboured respiration' OR 'lung dyspnea' OR 'lung dyspnoea' OR 'shortness of breath' OR 'edema'/exp OR 'edema' OR 'adjuvant edema' OR 'adjuvant oedema' OR 'edema fluid' OR 'oedema' OR 'oedema fluid' OR 'reactive edema' OR 'reactive oedema' OR 'venous edema' OR 'venous oedema'
2	Doença-alvo a ser diagnosticada: insuficiência	'heart failure'/exp OR 'heart failure' OR 'cardiac backward failure' OR 'cardiac decompensation' OR 'cardiac failure' OR 'cardiac incompetence' OR 'cardiac insufficiency' OR 'cardiac stand still' OR 'cardial decompensation' OR 'cardial insufficiency' OR 'chronic heart failure' OR 'chronic heart



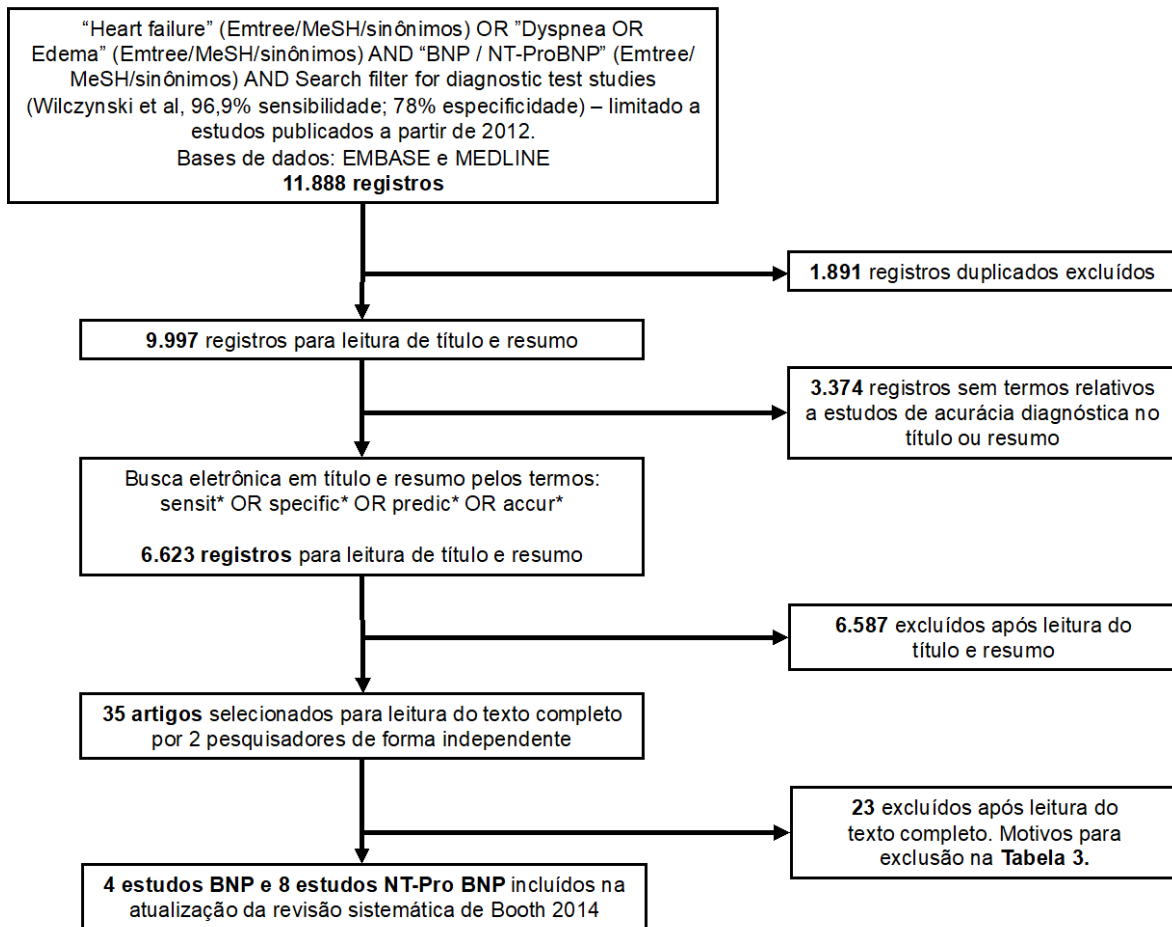
	cardíaca com fração de ejeção reduzida	insufficiency' OR 'decompensatio cordis' OR 'heart backward failure' OR 'heart decompensation' OR 'heart incompetence' OR 'heart insufficiency' OR 'insufficiencia cordis' OR 'myocardial failure' OR 'myocardial insufficiency' OR 'Heart Decompensation' OR 'Right-Sided Heart Failure' OR 'Right Sided Heart Failure' OR 'Congestive Heart Failure' OR 'Left-Sided Heart Failure' OR 'Left Sided Heart Failure'
3	Teste diagnóstico: BNP ou NT-Pro BNP	'brain natriuretic peptide'/exp OR 'brain natriuretic peptide' OR 'b type natriuretic peptide' OR 'natriuretic peptide B type' OR 'natriuretic peptide, brain' OR 'natriuretic peptide, human B type' OR 'human B-type natriuretic peptide' OR 'bnp' OR 'amino terminal pro brain natriuretic peptide'/exp OR 'amino terminal b type natriuretic peptide' OR 'amino terminal probrain natriuretic peptide' OR 'n terminal pro b type natriuretic peptide' OR 'n terminal pro brain natriuretic peptide' OR 'n terminal probrain natriuretic peptide' OR 'nt-probnp' OR 'brain-type natriuretic peptide' OR 'bnp1-32' OR 'bnp-32' OR 'bnp77-108' OR 'probnp' OR 'nt-probnp1-76' OR 'natriuretic factor-32' OR 'natriuretic peptide type-b' OR 'type-b natriuretic peptide' OR 'ventricular natriuretic peptide'
4	Filtro para estudos sobre acurácia de testes diagnósticos	diagnos* OR predict* OR specificity
5	Combinações com "AND"	#1 AND #2 AND #3 AND #4

Resultados

A estratégia de busca inicial identificou 11.888 registros nas bases de dados EMBASE e MEDLINE. Após exclusão de 1.891 registros duplicados, 9.997 estudos foram submetidos ao rastreamento para identificar estudos que tivessem aferido a acurácia diagnóstica de BNP ou NT-ProBNP. Em razão do grande número de registros, foi realizada uma pré-seleção eletrônica de registros que contivessem, em seus títulos ou resumos, um dos seguintes termos: *sensitivity*, *sensitive*, *specificity*, *specific*, *predictive*, *prediction*, *predict*, *accuracy* ou *accurate*. Dessa forma, 6.623 registros foram rastreados com base na leitura de título e resumo. Ao todo, 35 estudos foram selecionados para leitura do texto completo, sendo que 5 estudos sobre BNP e 8 sobre NT-ProBNP foram incluídos na presente revisão sistemática e metanálise. A **Figura 1** apresenta o fluxograma de seleção de estudos.



Figura 1 - Fluxograma de seleção de estudos



Características dos estudos incluídos

Ao todo, 12 estudos (4 sobre BNP e 8 sobre NT-ProBNP) preencheram os critérios inclusão para a questão de pesquisa da presente revisão sistemática. Os estudos selecionados foram publicados entre os anos de 2012 e 2017, exceto pelo estudo Al Barjas e colaboradores, de 2006.³ Embora houvesse um limite para a data inicial da busca (janeiro de 2012), optamos por incluir esse estudo relevante que foi identificado na busca manual.

Os estudos apresentaram os seguintes delineamentos de pesquisa: 6 estudos transversais (sendo 1 deles aninhado em um ensaio clínico randomizado e 1 aninhado em uma coorte) e 6 estudos de coorte prospectivos. Todos estudos foram realizados em cenários ambulatoriais, onde pacientes sob risco de ICFer foram submetidos a testagem do BNP ou do NT-ProBNP e a algum teste-referência para comparação. Nove



dos 12 estudos foram realizados na atenção primária, e os 3 remanescentes em outros cenários ambulatoriais.

Os padrões de referência utilizados foram os seguintes: ecocardiograma bidimensional em 6 estudos (FE<40% e FE<50%); critérios clínicos associados a exames complementares e ecocardiograma em 5 estudos; e hospitalização por IC como critério definidor de caso em 1 estudo. A prevalência de ICFeR nos estudos restritos a essa condição variou entre 5,7% e 32,2%. Cinco estudos apresentaram informação de prevalência incluindo ICFeR e ICFeP. A **Tabela 2** apresenta as características dos estudos incluídos.



Tabela 2 – Características dos novos estudos incluídos sobre acurácia diagnóstica do BNP e do NT-Pro BNP para o diagnóstico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida na atualização da revisão sistemática de Booth RA et al (2014).

Autor	Ano	País	Delineamento	Tamanho amostral	Pacientes estudados	Média de idade	Teste-índice	Pontos de corte (pg/dL)	Tipo de ponto de corte	Padrão de referência	Prev. de ICF Er*
Estudos BNP											
Bejarano ⁴	2012	Espanha	Transversal	192	Atenção primária, pessoas assintomáticas com alto risco para IC	72	BNP	71	Ótimo trade-off	Ecocardiograma bidimensional, Simpson, FE <50%	8,9 %
Burri ⁵	2012	Suíça/ Alemanha	Transversal aninhado em ensaio clínico randomizado	163	Atenção primária, pacientes com sinais e sintomas de IC	72	BNP	153	Ótimo trade-off	Critérios clínicos, ECG, Rx de tórax e ecocardiograma. Avaliados por médico internista em 12 meses, sem conhecimento do BNP.	36,2 %* (ICF Ep 7 de 59)
Sanchis ⁶	2012	Espanha	Coorte prospectiva	143	Ambulatório, pacientes com sinais e sintomas de IC	75	BNP	60,12	Ótimo trade-off	Ecocardiograma, ICFEr e ICFEp	65,7 3%*
Chapman ⁷	2015	Reino Unido	Transversal	52	Atenção primária, pacientes com sinais e sintomas de IC	73	BNP	100	Fabricante	Ecocardiograma bidimensional, disfunção sistólica moderada a grave	5,8 %
Estudos NT-ProBNP											
Al Barjas ³	2006	Reino Unido	Transversal	220	Ambulatório especializado, pacientes com sinais e sintomas novos de deficiência do VE	66	NT-ProBNP	125	Ótimo trade-off	Ecocardiograma bidimensional, FE <50%	20,9 %
Adlbrecht ⁸	2012 (2011) +	Áustria	Coorte prospectiva	1203	Atenção primária, pacientes com sinais e sintomas de IC	70,3	NT-ProBNP	125	Ótimo trade-off	Hospitalização relacionada a IC	5,7 %
Verdú ⁹	2012	Espanha	Coorte prospectiva	220	Atenção primária, pacientes com sinais e sintomas de IC	74	NT-ProBNP	125	Fabricante	Critérios clínicos, ECG, Rx de tórax e ecocardiograma com FE<50% ou disfunção diastólica	23,6 3%*
								280	Ótimo trade-off		
								400	NICE		



Al Barjas ¹⁰	2013	Reino Unido	Transversal aninhado em coorte prospectiva	40	Ambulatório, pacientes com indicação de ecocardiograma para avaliar FE	60	NT-ProBNP	125	Ótimo trade-off	Ecocardiograma bidimensional, FE <50%	12,5 %
Collerton ¹¹	2014	Reino Unido	Transversal	155	Atenção primária, pacientes >85 anos com sinais e sintomas de IC	88	NT-ProBNP	125 400	Sensibilidade Otimizada Especificidad e otimizada	Ecocardiograma, FE < 40%	8,39 %
Mejhert ¹²	2014	Suécia	Coorte prospectiva	98	Atenção primária, pacientes com sinais e sintomas de IC	75,6	NT-ProBNP	300	Diretriz Suécia	Critérios clínicos, ECG, Rx de tórax e ecocardiograma com disfunção sistólica ou diastólica. Não fica claro se NT-ProBNP foi utilizado no estabelecimento do diagnóstico de IC confirmada.	46,9 4%*
Fazal ¹³	2015	Inglaterra	Transversal	208	Atenção primária, pacientes com sinais e sintomas de IC	77,5	NT-ProBNP	400	NICE	Critérios clínicos e ecocardiograma com FE<50% ou disfunção diastólica (Sociedade Europeia de Cardiologia)	62,1 9%*
Taylor ¹⁴	2017	Reino Unido	Coorte prospectiva	304	Atenção primária, pacientes com sinais e sintomas de IC	73,9	NT-ProBNP	125 400	Sensibilidade / Especificidad e Otimizada	Critérios clínicos. Testes diagnósticos progressivamente apresentados a painel de 3 cardiologistas independentes.	34,2 %



Acurácia diagnóstica de BNP e de NT-ProBNP nos estudos incluídos

Além dos estudos identificados na presente revisão sistemática, os estudos previamente identificados na revisão sistemática de Booth e colaboradores (2014) foram obtidos e suas informações de acurácia diagnóstica foram extraídas (**Tabela 3**).

Todos os estudos incluídos na presente revisão sistemática forneceram informações o suficiente para possibilitar o cálculo das estimativas de acurácia diagnóstica. Na maioria dos casos, os estudos relatavam diretamente os valores para sensibilidade, especificidade e valores preditivos.

Quanto aos pontos de corte utilizados para definição de ICFEr, os estudos de BNP relataram valores entre 30 e 290 pg/dL, enquanto os estudos de NT-ProBNP relataram valores entre 125 e 400 pg/dL. Na maior parte dos casos, os pontos de corte relatados referem-se a pontos de contrabalanço ótimo entre sensibilidade e especificidade. Alternativamente, alguns estudos utilizaram pontos de corte para sensibilidade ou especificidade otimizadas e também pontos de corte indicados pelo fabricante do teste e por sociedades especializadas.

Os valores para sensibilidade variaram de 66,7% a 83%, para o BNP, sendo superiores a 70% em 3 dos 4 estudos. Para especificidade, a variação observada foi de 63,3 a 93%, sendo superior a 70% em 3 dos 4 estudos. Para o NT-Pro BNP, os valores para sensibilidade variaram de 76,9% a 100%, sendo superiores a 80% em todos os 8 estudos. Para especificidade, a variação observada foi de 11,3 a 92%, sendo superiores a 80% em 2 dos 8 estudos. A **Tabela 4** apresenta uma visão abrangente das medidas de acurácia diagnóstica dos novos estudos incluídos na revisão sistemática de BNP e NT-Pro BNP para ICFEr.



Tabela 3 – Medidas de acurácia dos estudos incluídos na revisão sistemática de Booth e colaboradores (2014) sobre BNP e NT-Pro BNP para diagnóstico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

Autor	Ano	Tamanho amostral	Prevalência de ICFer	Pontos de corte	Sensibilidade	Especificidade	Valor Preditivo Positivo	Valor Preditivo negativo	Razão Verossimilhança Positiva	Razão Verossimilhança Negativa
Estudos BNP										
Arques ¹⁵	2005	70	45,7%	100	96,9%	63,2%	68,9%	96,0%	2,63	0,05
Zaphiriou ¹⁶	2005	306	34,0%	100	78,8%	71,8%	59,0%	86,8%	2,79	0,29
Aspromonte ¹⁷	2006	357	67,2%	100	80,0%	90,6%	94,6%	68,8%	8,51	0,22
Jeyaseelan ¹⁸	2007	458	12,7%	100	82,8%	76,0%	33,3%	96,8%	3,45	0,23
Mak ¹⁹	2008	327	38,5%	100	84,1%	22,9%	40,6%	69,7%	1,09	0,69
Christenson ²⁰	2010	685	52,3%	100	84,9%	43,1%	62,0%	72,3%	1,49	0,35
Barrios ²¹	2011	72	61,1%	100	25,0%	82,1%	68,8%	41,1%	1,40	0,91
Murtagh ²²	2012	814	4,1%	100	45,5%	90,0%	16,1%	97,5%	4,55	0,61
Estudos NT-ProBNP										
Gustafsson ²³	2005	367	9,0%	Ponto ótimo de cada estudo*	90,9%	59,9%	18,3%	98,5%	2,27	0,15
Valle ²⁴	2005	101	41,6%	Ponto ótimo de cada estudo*	81,0%	59,3%	58,6%	81,4%	1,99	0,32
Fuat ²⁵	2006	297	38,4%	Ponto ótimo de cada estudo*	93,9%	39,9%	49,3%	91,3%	1,56	0,15
Mikkelsen ²⁶	2006	150	53,3%	Ponto ótimo de cada estudo*	95,0%	75,7%	81,7%	93,0%	3,91	0,07
Sivakumar ²⁷	2006	100	25,0%	Ponto ótimo de cada estudo*	96,0%	45,3%	36,9%	97,1%	1,76	0,09
Goode ²⁸	2007	427	7,5%	Ponto ótimo de cada estudo*	84,4%	52,9%	12,7%	97,7%	1,79	0,30
Lim ²⁹	2007	137	24,1%	Ponto ótimo de cada estudo*	90,9%	61,5%	42,9%	95,5%	2,36	0,15
Koschack ³⁰	2008	542	4,2%	Ponto ótimo de cada estudo*	91,3%	46,1%	7,0%	99,2%	1,69	0,19
Christenson ²⁰	2010	685	52,3%	Ponto ótimo de cada estudo*	75,1%	56,0%	65,1%	67,3%	1,71	0,44
Olofsson ³¹	2010	109	44,0%	Ponto ótimo de cada estudo*	91,7%	45,9%	57,1%	87,5%	1,69	0,18
Stahrenberg ³²	2010	330	43,0%	Ponto ótimo de cada estudo*	54,9%	96,8%	92,9%	74,0%	17,21	0,47

ICFER, Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. *Valores entre 87 e 424 pg/mL



Tabela 4 – Medidas de acurácia diagnóstica dos novos estudos incluídos na revisão sistemática de BNP e de NT-Pro BNP para o diagnóstico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida na atualização da revisão sistemática de Booth RA et al (2014).

Autor	Ano	Tamanho amostral	Prevalência de ICFEr	Pontos de corte	Sensibilidade	Especificidade	Valor Preditivo Positivo	Valor Preditivo negativo	Razão Verossimilhança Positiva	Razão Verossimilhança Negativa
Estudos BNP										
Bejarano ⁴	2012	192	8,9%	71	76,5%	70,3%	20,0%	96,9%	2,57	0,33
Burri ⁵	2012	163	36,2%*	153	72,0%	93,0%	88%	84%	10,28	0,30
Sanchis ⁶	2012	143	65,7%*	60,12	83,0%	83,7%	90,7%	71,9%	5,08	0,20
Chapman ⁷	2015	52	5,8%	100	66,7%	63,3%	10,0%	96,9%	1,81	0,53
Estudos NT-ProBNP										
Al Barjas ³	2006	40	12,5%	125	100,0%	71,4%	33,3%	100,0%	3,50	0,00
Adlbrecht ⁸	2012 (2011) ⁺	1203	5,7%	125	100,0%	49,7%	10,8%	100,0%	1,99	0,00
Verdú ⁹	2012	220	23,6%*	125	100,0%	66,1%	47,7%	100,0%	2,95	0,00
				280	100,0%	88,1%	72,2%	100,0%	8,40	0,00
				400	88,5%	89,9%	73,0%	96,2%	8,74	0,13
Al Barjas ¹⁰	2013	40	12,5%	125	100,0%	71,4%	33,3%	100,0%	3,50	0,00
Collerton ¹¹	2014	155	8,39%	125	100,0%	11,3%	9,4%	100,0%	1,13	0,00
				400	84,6%	51,4%	13,8%	97,3%	1,74	0,30
Mejhert ¹²	2014	98	46,9%*	300	87,0%	30,8%	52,6%	72,7%	1,26	0,42
Fazal ¹³	2015	164	62,2%*	400	92,2%	48,4%	74,6%	78,9%	1,79	0,16
Taylor ¹⁴	2017	304	34,2%	125	94,2%	49,0%	49,0%	94,2%	1,85	0,12
				400	76,9%	92,0%	83,3%	88,5%	9,62	0,25

ICFER, Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; ICFEp, insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

* Estudos selecionados incluíram pacientes com ICFEr e ICFEp

+ Publicado em duplicidade nos anos de 2011 e 2012



Metanálise de medidas de acurácia diagnóstica

Metanálises pelo modelo dos efeitos randômicos foram obtidas para os estudos que avaliaram a acurácia diagnóstica do BNP e do NT ProBNP. Na metanálise de BNP, foram incluídos 12 estudos no total, sendo 8 estudos da metanálise de Booth e 4 estudos novos. Na metanálise de NT-ProBNP, foram incluídos 19 estudos no total, sendo 11 estudos da metanálise de Booth e 8 estudos novos.

Para fim de realização da metanálise de BNP, foram utilizados valores de ponto de corte próximos a 100 pg/dL, pois esse foi o ponto de corte utilizado na metanálise de Booth e colaboradores em 2014. Para metanálise do NT-ProBNP, também para manter o paralelismo com o estudo de Booth, foram utilizados pontos de contrabalanço ótimo entre sensibilidade e especificidade. Na ausência desses, utilizamos o ponto de corte para sensibilidade maximizada.

As estimativas pontuais e os intervalos de confiança de 95% das medidas de acurácia diagnóstica combinadas do BNP para o diagnóstico de ICFer foram as seguintes: sensibilidade 79% (77% a 81%); especificidade 72% (70 a 74%); razão de verossimilhança positiva 2,96 (2,02 a 4,35); razão de verossimilhança negativa 0,35 (0,24 a 0,52) e razão de chances diagnóstica 9,27 (4,86 a 17,69). A estimativa metanalítica da área sob a curva ROC foi calculada em 82%. Análise visual e testes estatísticos (coeficiente de correlação de Spearman e modelo de Moses) não indicaram a presença de efeito do limiar na metanálise. Análises visuais e estatísticas identificaram heterogeneidade elevada para as estimativas de acurácia diagnóstica (I^2 variando de 87,7% a 98%). A **Tabela 5** apresenta o resultado das metanálises das propriedades diagnósticas dos BNP para diferentes pontos de corte.

Tabela 5. Resultados das metanálises de acurácia do BNP para o diagnóstico de IC

Metanálise	N de estudos	Sensibilidade (IC95%)	Especificidade (IC95%)	Razão de chances diagnóstica (IC95%)	I^2 para razão de chances diagnóstica
BNP, ponto de corte 20 pg/dL	2	93% (85-97%)	44% (41-48%)	6.19 (2.59-14.7)	0%
BNP, ponto de corte 30 pg/dL	3	97% (95-99%)	47% (41-52%)	25.96 (3.29-204.66)	89.4%
BNP, ponto de corte 40 pg/dL	2	95% (89-98%)	68% (59-76%)	56.17 (0.36-8676.79)	91.2%
BNP, ponto de corte 50 pg/dL	4	90% (87-93%)	74% (71-76%)	19.27 (6.49-57.22)	86.5%
BNP, ponto de corte 60 - 70 pg/dL	4	86% (82-89%)	71% (67-74%)	17.72 (6.55-47.93)	81.3%
BNP, ponto de corte 100 pg/dL	10	79% (76-81%)	71% (69-73%)	6.76 (3.44-13.31)	87.3%
BNP, ponto de corte 120 - 160 pg/dL	3	76% (71-81%)	90% (86-94%)	35.51 (20.69-60.93)	0%

Quanto ao NT-ProBNP, foram obtidas por metanálise as seguintes estimativas pontuais e os respectivos intervalos de confiança de 95% das medidas de acurácia diagnóstica: sensibilidade 84% (82% a 86%); especificidade 55% (54% a 57%); razão de verossimilhança positiva 2,18 (1,9 a 2,51); razão de



verossimilhança negativa 0,19 (0,13 a 0,28) e razão de chances diagnóstica 13,61 (8,04 a 23,06). A estimativa metanáltica da área sob a curva ROC foi calculada em 85,95%. Análise visual e testes estatísticos (coeficiente de correlação de Spearman e modelo de Moses) não indicaram a presença de efeito do limiar na metanálise. Análises visuais e estatísticas identificaram heterogeneidade elevada para as estimativas de acurácia diagnóstica (I² variando de 78,5% a 95,5%). A **Tabela 6** apresenta o resultado das metanálises das propriedades diagnósticas dos NT-PróBNP para diferentes pontos de corte.

Tabela 6. Resultados das metanálises de acurácia do NT-PróBNP para o diagnóstico de IC

Metanálise	N de estudos	Sensibilidade (IC95%)	Especificidade (IC95%)	Razão de chances diagnóstica (IC95%)	I ² para razão de chances diagnóstica
NT-proBNP, ponto de corte 100-150 pg/dL	13	92% (90-94%)	49% (47-51%)	14.49 (8.54-24.57)	51.3%
NT-proBNP, ponto de corte 166-170 pg/dL	2	97% (93-99%)	48% (42-53%)	23.48 (7.99-68.99)	5.8%
NT-proBNP, ponto de corte 200-220 pg/dL	4	74% (69-79%)	65% (62-67%)	16.05 (5.99-43.04)	72.9%
NT-proBNP, ponto de corte 300 pg/dL	4	84% (78-89%)	68% (65-70%)	7.77 (3.48-17.32)	68.7%
NT-proBNP, ponto de corte 400-424 pg/dL	7	85% (81-88%)	73% (71-75%)	18.81 (9.72-36.41)	68.8%
NT-proBNP, ponto de corte 500 pg/dL	2	79% (70-86%)	78% (76-81%)	17.16 (10.06-29.2)	0%

Metarregressão e análises adicionais

Análises de metarregressão foram realizadas para identificar a influência de covariáveis selecionadas nas estimativas combinadas de acurácia diagnóstica. As seguintes covariáveis foram analisadas: ano de publicação dos estudos, prevalência de ICFeR na população estudada e ponto de corte dos testes BNP e NT-ProBNP para o diagnóstico de ICFeR. Nenhuma dessas covariáveis mostrou-se influente na obtenção de estimativas de acurácia diagnóstica por metanálise.

Avaliação da qualidade da evidência

Foi realizada avaliação geral da qualidade da evidência para os pontos de corte que se propõe o uso da tecnologia (BNP 35pg/mL e NT-PróBNP 125pg/mL). A qualidade da evidência para os dados de sensibilidade é moderada, enquanto que para os dados de especificidade é baixa, de acordo com o GRADE (Apêndice, tabelas suplementares 1 e 2). A maior qualidade da evidência para a sensibilidade confere maior certeza na informação apresentada para a identificação dos doentes do que para a identificação dos não doentes.



Conclusões da revisão sistemática dos estudos de acurácia diagnóstica dos peptídeos natriuréticos

- A atualização da metanálise de Booth e colaboradores resultou na inclusão de um número significativo de novos estudos para a questão de pesquisa do BNP e do NT-ProBNP para diagnóstico de ICFeR na atenção primária.
- Ambos testes resultaram em elevada acurácia diagnóstica global (~80%) para estabelecer o diagnóstico de ICFeR.

6 PROPOSTA DE USO DA TECNOLOGIA

6.1 RECOMENDAÇÕES PROPOSTAS NO PCDT DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

As recomendações para o uso do BNP e do NT-PróBNP estão contidas no PCDT de IC, cujo foco é a Atenção Primária em Saúde. A diretriz foi realizada em paralelo com o presente PTC, com as evidências aqui apresentadas tendo sido utilizadas no desenvolvimento da diretriz. Este documento encontra-se em fase de final de elaboração.

As recomendações preliminares para o diagnóstico de insuficiência cardíaca, conforme consta no documento, são apresentadas a seguir:

A - Pacientes com baixa probabilidade clínica de IC (aproximadamente 20% de probabilidade pré-teste, compatível com escore de Boston inferior ou igual a 4 pontos):

- Recomendamos a realização de BNP ou NT-PróBNP como primeiro teste diagnóstico em pacientes com baixa probabilidade clínica de IC (qualidade de evidência moderada, recomendação forte).
- Sugerimos não realizar ecocardiograma diagnóstico em pacientes com baixa probabilidade clínica de IC (qualidade de evidência moderada, recomendação fraca).
- Recomendamos a solicitação de ecocardiograma em pacientes com baixa probabilidade clínica de IC e BNP ou NT-PróBNP positivo (qualidade de evidência moderada; recomendação forte)

B - Pacientes com moderada probabilidade clínica de IC (aproximadamente 50% de probabilidade pré-teste, compatível com escore de Boston entre 5 e 7 pontos):

- Recomendamos a realização de BNP ou NT-PróBNP como primeiro teste diagnóstico em pacientes com moderada probabilidade clínica de IC (qualidade de evidência moderada, recomendação forte).



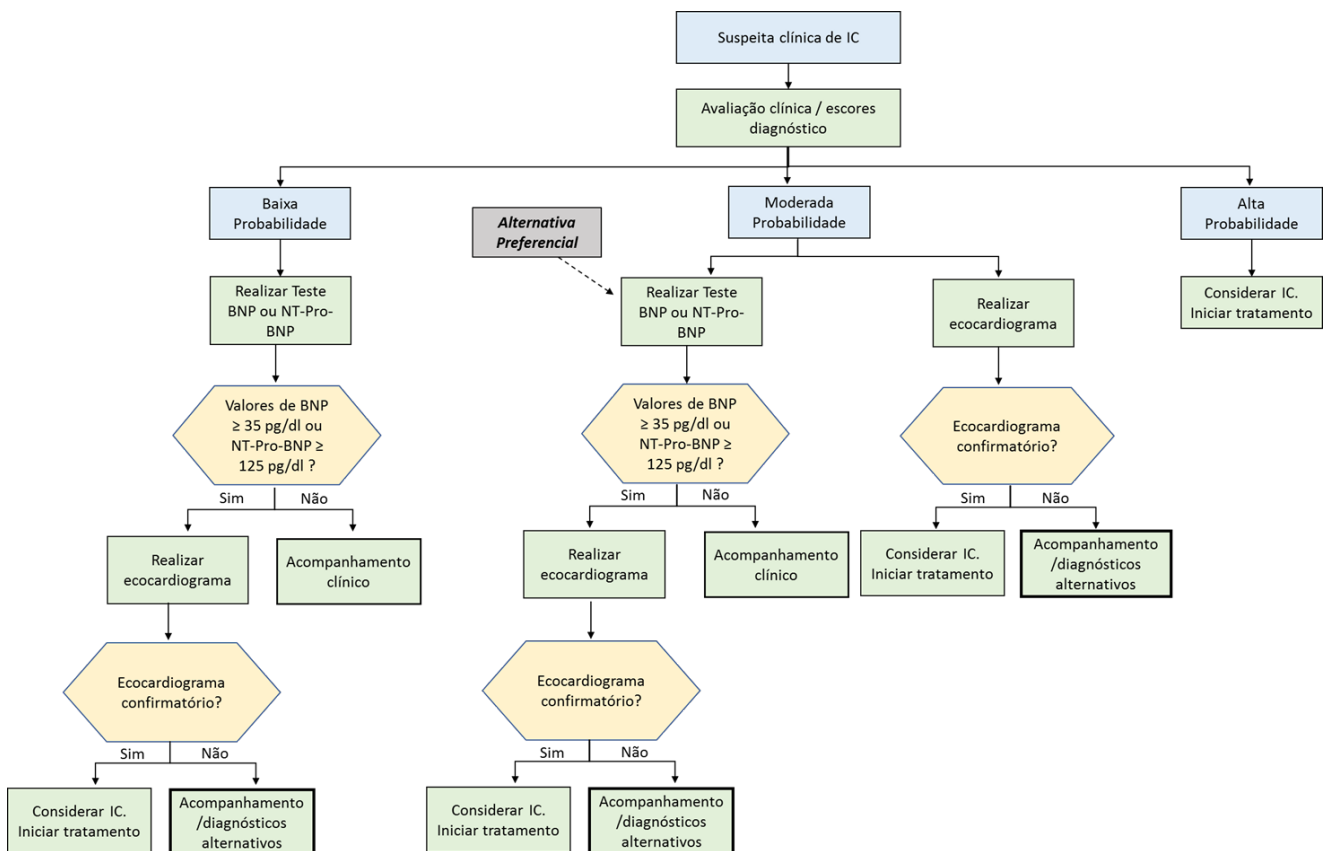
- Recomendamos realizar ecocardiograma diagnóstico em pacientes com moderada probabilidade clínica de IC, na indisponibilidade de realizar teste com BNP ou NT-PróBNP (qualidade de evidência moderada, recomendação forte).
- Recomendamos a solicitação de ecocardiograma em pacientes com moderada probabilidade clínica de IC e BNP ou NT-PróBNP positivo (qualidade de evidência moderada, recomendação forte).

C - Pacientes com alta probabilidade clínica de IC (aproximadamente 90% de probabilidade pré-teste, compatível com escore de Boston superior ou igual a 8 pontos):

- Recomendamos não realizar BNP- ou NT-PróBNP como teste diagnóstico em pacientes com alta probabilidade clínica de IC (qualidade de evidência baixa, recomendação forte).
- Recomendamos não realizar ecocardiograma como teste diagnóstico em pacientes com alta probabilidade clínica de IC (qualidade de evidência baixa, recomendação forte).

O algoritmo de decisão clínica acerca da utilização dos testes para a investigação da Insuficiência Cardíaca é apresentado na **Figura 2**, a seguir:

Figura 2: Algoritmo de decisão para diagnóstico de insuficiência cardíaca





6.2 JUSTIFICATIVAS PARA A TOMADA DE DECISÃO PELO GRUPO ELABORADOR DO PCDT DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Os membros da diretriz realizaram as recomendações com base nas implicações clínicas do uso do teste diagnóstico, considerando também a qualidade da evidência, os potenciais custos e uso de recursos, a aceitabilidade, a viabilidade de implantação e impacto em inequidades em saúde das alternativas disponíveis.

Para a projeção de implicações clínicas das estratégias diagnósticas, foi utilizado os pontos de corte de 125pg/mL (cuja acurácia é semelhante ao ponto de corte de 35pg/mL para o BNP), sendo sua sensibilidade estimada em 92% (IC95% de 90% a 94%) e especificidade em 49% (IC95% de 47% a 51%), baseada em revisão sistemática e metanálise, cujos dados estão apresentados nesse PTC.

Em contraste, as propriedades diagnósticas da ecocardiografia foram estimadas a partir de revisão sistemática e metanálise realizada para o PCDT (dados não apresentados nesse PTC), sendo a sensibilidade 81% (IC95% de 78% a 83%) e a especificidade 85% (IC95% de 83% a 87%), considerando como IC a presença de fração de ejeção inferior a 50%.

É importante salientar que os valores preditivos dos testes diagnósticos dependem da probabilidade pré-teste de ter a doença em questão. A **tabela 7** apresenta as probabilidades pós-teste de ter IC após a realização de diferentes estratégias diagnósticas, estratificadas de acordo a probabilidade basal de ter insuficiência cardíaca (baixa, média ou alta).

Tabela 7: Probabilidade pós-teste de insuficiência cardíaca, de acordo com o risco basal do paciente.

	Probabilidade Clínica		
	Baixa	Média	Alta
Probabilidade pré-teste	20%	50%	90%
NT-pro-BNP < 125 pg/mL*	4%	14%	60%
NT-pro-BNP ≥ 125 pg/mL*	31%	64%	94%
Ecocardiografia negativa	5%	18%	67%
Ecocardiografia positiva	57%	84%	98%
NT-pro-BNP ≥125 e eco negativa	9%	28%	78%
NT-pro-BNP ≥125 e eco positiva	71%	91%	99%

* para fins de tomada de decisão, foi considerado equivalente o ponto de corte de 125pg/mL do NT-PróBNP ao ponto de corte de 35pg/mL do BNP.



Tomando como exemplo um paciente com baixa probabilidade pré-teste (20%), caso o resultado do teste de NT-pro-BNP seja <125 , a probabilidade desse paciente apresentar IC é reduzida para 4%; por outro lado, se o teste de BNP for ≥ 125 , a probabilidade desse paciente apresentar IC sobe para 31%.

Em termos populacionais, a adoção de diferentes estratégias pode ter consequências de subdiagnóstico e de sobrediagnóstico, podendo levar, respectivamente, ao não-tratamento de indivíduos doentes e ao tratamento desnecessário de indivíduos sem IC. Além disso, estratégias podem gerar a necessidade de exames adicionais, ou então evitar a necessidade de que outros testes mais complexos sejam realizados desnecessariamente. Na **tabela 8** são apresentados o impacto da adoção de diferentes estratégias diagnósticas.

Tomando como exemplo, entre os pacientes que possuem baixa probabilidade de IC, a cada 1000 pacientes que realizam o exame de ecocardiograma 120 seriam sobrediagnosticados e poderiam receber tratamento desnecessariamente; além disso, 38 pacientes com IC não seriam diagnosticados e não receberiam o tratamento necessário. Por outro lado, ao realizar ecocardiograma apenas em pacientes com NT-pro-BNP elevado (≥ 125), a cada 1000 pacientes investigados, 61 seriam erroneamente diagnosticados com IC (59 casos a menos do que na simulação anterior); e haveria subdiagnóstico em 51 pacientes (13 a mais do que na simulação anterior). Em relação ao uso de recursos, essa estratégia evitaria a realização de 408 exames de ecocardiograma a cada 1000 pacientes em investigação.

Tabela 8: Impacto de diferentes estratégias na acurácia diagnóstica e realização de ecocardiograma, de acordo com o risco basal do paciente.

		Efeito esperado por 1000 pacientes					
		Pacientes com IC	VP	FP	FN	VN	Ecocardiografias necessárias
Baixa probabilidade (20%)	NT-pro-BNP (125)	200	184	408	16	392	0
	Ecocardiograma	200	162	120	38	680	1000
	Descartar dx se NT-pro-BNP <125 Ecocardio se NT-pro-BNP ≥ 125	200	149	61	51	739	592
Média probabilidade (50%)	NT-pro-BNP (125)	500	460	255	40	245	0
	Ecocardiograma	500	405	75	95	425	1000
	Descartar dx se NT-pro-BNP <125 Ecocardio se NT-pro-BNP ≥ 125	500	373	38	127	462	715
Alta probabilidade (90%)	NT-pro-BNP (125)	900	828	51	72	49	0
	Ecocardiograma	900	729	15	171	85	1000



Legenda: VP = Verdadeiro Positivo: pacientes corretamente diagnosticados com IC e que devem ser tratados; VN = Verdadeiro Negativo: pacientes corretamente diagnosticados sem IC, que não devem receber tratamento; FP = Falso Positivo: pacientes erroneamente diagnosticados com IC, que podem receber tratamento sem necessidade; FN = Falso Negativo: pacientes erroneamente diagnosticados sem IC, que deveriam receber tratamento, porém podem não receber.

6.3 CONSIDERAÇÕES DO GRUPO ELABORADOR DO PCDT DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA A RESPEITO DOS TESTES DIAGNÓSTICOS

BNP e NT-pro-BNP possuem propriedades diagnósticas semelhantes, sendo seu uso intercambiável. Os pontos de corte sugeridos são 35 pg/dl para BNP e 125 pg/dl para NT-pro-BNP, em linha com as evidências das revisões sistemáticas e recomendações de diretrizes clínico-assistenciais internacionais. Apesar de valores acima destes pontos de corte indicarem resultados positivos do exame, é maior a probabilidade de IC quanto maior forem os níveis séricos dos peptídeos. O uso de BNP e NT-pro-BNP é preconizado pelo grupo elaborador do PCDT para fins diagnósticos. A dosagem de peptídeos natriuréticos para estratificação prognóstica e como guia terapêutico no manejo ambulatorial de IC não é prática de rotina; o grupo de trabalho não abordou questões relacionadas ao uso do BNP e do NT-pro-BNP para outras finalidades que não o diagnóstico ambulatorial de IC crônica.

Baixo risco clínico: Apenas 4% dos pacientes com valores de peptídeos natriuréticos baixos possuem IC. O grupo responsável pela elaboração PCDT julgou seguro excluir o diagnóstico desses pacientes e seguir acompanhamento clínico, devendo ser investigados diagnósticos alternativos. Isso é de particular relevância em nosso meio onde há menor acesso ao ecocardiograma, levando a tempo de espera elevado. O ecocardiograma deve ser priorizada a pacientes que tem maior probabilidade de se beneficiar do exame, onde existe dúvida diagnóstica ou necessitam de seguimento terapêutico. Em pacientes com valores alterados de peptídeos natriuréticos e ecocardiograma normal devem ser investigados diagnósticos alternativos.

Médio risco clínico: BNP, NT-Pro-BNP e ecocardiograma são alternativas iniciais válidas para o diagnóstico. A realização preferencial de BNP ou de NT-Pro-BNP se dá pelo potencial de menor custo e maior facilidade no acesso, possibilitando assim, que o ecocardiograma seja direcionado para casos onde há dúvida diagnóstica e para acompanhamento de pacientes com diagnóstico estabelecido. Valores de peptídeos natriuréticos baixos tornam pouco provável a possibilidade diagnóstica de IC,



devendo ser investigados diagnósticos alternativos. Valores elevados tornam diagnóstico de IC possível, devendo ser realizado ecocardiograma para confirmação diagnóstica.

Nos casos em que o BNP ou NT-pró-BNP é muito alto (BNP > 100 ou NT-Pro-BNP > 400), a probabilidade de IC é superior a 75%, podendo ser considerado o início do tratamento antes mesmo da confirmação com o ecocardiograma, em especial onde o tempo de espera pelo exame é elevado, evitando assim retardo terapêutico. Da mesma forma, se o paciente tem valores de peptídeos natriuréticos altos e FE normal, é importante a avaliação de diagnóstico para IC com fração de ejeção normal (ICFEN), preferencialmente por cardiologista.

Alto risco clínico: Neste contexto, a probabilidade de IC continua alta mesmo com resultados negativos dos peptídeos natriuréticos ou do ecocardiograma. Ecocardiograma não é necessário para fins diagnósticos neste cenário, mas deverá ser solicitado para definição se IC tem fração de ejeção preservada ou reduzida, além de auxiliar na estratificação prognóstica. Estas informações têm implicações no planejamento terapêutico, mas, na maioria dos casos, o tratamento inicial pode ser implementado antes do resultado do ecocardiograma.

7 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) pode ser definida como a avaliação das consequências financeiras advindas da adoção de uma nova tecnologia em saúde, dentro de um determinado cenário de saúde com recursos finitos¹. Esse tipo de estudo é relevante para o planejamento orçamentário quando da incorporação de uma nova tecnologia no sistema de saúde. Para tanto, integra os seguintes elementos: (1) o gasto atual com uma dada condição de saúde, (2) a fração de indivíduos elegível para a nova intervenção, (3) os custos diretos da nova intervenção e (4) o grau de inserção da mesma após sua incorporação². A presente análise de impacto orçamentário avalia as consequências financeiras da incorporação da dosagem do BNP/NT-ProBNP para a avaliação diagnóstica de casos suspeitos de insuficiência cardíaca (IC) na atenção primária à saúde. Para fins de análise, consideramos BNP e NT-ProBNP possuindo mesmas propriedades diagnósticas.



Métodos

Definições fundamentais e pressupostos

Utilizamos a perspectiva do SUS em abrangência nacional para estimar os custos médicos diretos da incorporação do BNP para a avaliação diagnóstica de casos suspeitos de IC na atenção primária à saúde entre os anos de 2018 e 2022. O escopo do presente estudo de impacto orçamentário e os principais pressupostos adotados na sua realização são apresentados no **Quadro 3**.

Quadro 3 - Definições e pressupostos para o estudo do impacto orçamentário da incorporação do BNP para a avaliação diagnóstica de casos suspeitos de IC na atenção primária à saúde

Definição ou Pressuposto	Descrição	Comentários
Perspectiva da análise	Sistema público de saúde do Brasil (SUS), abrangência nacional.	Corresponde à perspectiva do Ministério da Saúde.
Custos incluídos	Custos médicos diretos com a realização dos testes BNP e Ecocardiograma transtorácico bidimensional.	-
Horizonte temporal	5 anos	Projeções para os anos de 2018 a 2022.
Intervenção	BNP ou NT-ProBNP para diagnóstico de IC na atenção primária versus não utilizar BNP ou NT-ProBNP na atenção primária. Resultados positivos implicam em confirmação diagnóstico com ecocardiograma.	Considera custos evitados por ecocardiograma que deixam de ser realizados nos casos de valores baixos de BNP ou de NT-ProBNP
População-alvo	Pacientes do SUS, com idade ≥ 45 anos, com suspeita diagnóstica de IC na atenção primária à saúde, com probabilidade clínica baixa a moderada.	Tamanho da população-alvo estimado a partir de projeções do IBGE e de dados da literatura.
Métodos para calcular o impacto orçamentário	Planilha eletrônica simples para cálculos determinísticos.	—
Fontes de informações	Custos: SIGTAP / DATASUS e documentos de licitações e referências de preço disponíveis eletronicamente	



Definição ou Pressuposto	Descrição	Comentários
	Custo ecocardiografia para o SUS: estimativa alternativa realizada em hospital universitário brasileiro (R\$ 79,2) Tamanho da população-alvo: IBGE e estudos epidemiológicos	
Análises de Sensibilidade (AS)	Análise de sensibilidade determinística para taxa de incorporação: 100% desde o primeiro ano (cenário padrão) Cenário alternativo: 0 a 100% de incorporação entre os anos 1 e 5 (linear) A determinística para o custo da ecocardiografia no SUS de acordo com diferentes tabelas de referência e de variação no preço da tecnologia.	—

Estimativa do tamanho da população-alvo

A população-alvo do presente estudo de impacto orçamentário consistiu em pessoas com idade ≥ 45 anos atendidas em serviços de atenção primária do SUS que teriam indicação de realizar a dosagem do BNP na atenção primária em razão de uma suspeita inicial de IC. Essa informação não está disponível em um formato imediatamente acessível e mesmo as diretrizes brasileiras de insuficiência cardíaca não contém em suas referências estudos que informem a incidência de insuficiência cardíaca no Brasil, que poderia ser usado como aproximador para o número de pacientes com indicação de realização da dosagem do BNP.

Por essa razão, o tamanho da população-alvo foi estimado pelo método epidemiológico. Isso foi realizado pela estimativa do número de casos incidentes de IC a partir das projeções realizadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para a quantidade de habitantes na faixa etária entre 45 e 90 anos para os anos de 2018 a 2022³. Sobre o número de casos incidentes, foi aplicada a proporção esperada de indivíduos realizando avaliação diagnóstica para IC na atenção primária (conforme apresentado posteriormente no item 6.1 dessa seção). Para a análise principal, foi utilizada a taxa de incidência de IC observada na corte de Framingham⁴. Isso foi feito pela ausência de grandes coortes com seguimento de longo prazo documentando de forma confiável a taxa de incidência de IC no Brasil. As estimativas da taxa de incidência de IC no Brasil e da proporção indivíduos que realizaram investigação para IC foram pesquisadas



a partir de estudos clínico-epidemiológicos publicados, identificados por meio de revisão sistemática da literatura nas bases de dados MEDLINE, EMBASE, LILACS, IBECs, WHOLIS e PAHO. O **Quadro 4** apresenta a estratégia de busca sistemática da literatura que foi utilizada.

Quadro 4 - Estratégia de busca sistemática na literatura para estudos relatando a incidência da IC no Brasil.

Elemento	Conteúdo
Bases de dados	MEDLINE, EMBASE, LILACS, IBECs, WHOLIS e PAHO
Idiomas	Português, espanhol, inglês
Limite de tempo	Da inserção na base até o presente
Termos para insuficiência cardíaca	"Heart Failure"[Mesh] OR "heart failure" OR "cardiac backward failure" OR "cardiac decompensation" OR "cardiac failure" OR "cardiac incompetence" OR "cardiac insufficiency" OR "cardiac stand still" OR "cardial decompensation" OR "cardial insufficiency" OR "chronic heart failure" OR "chronic heart insufficiency" OR "decompensatio cordis" OR "heart backward failure" OR "heart decompensation" OR "heart incompetence" OR "heart insufficiency" OR "insufficiencia cordis" OR "myocardial failure" OR "myocardial insufficiency" OR "Heart Decompensation" OR "Right-Sided Heart Failure" OR "Right Sided Heart Failure" OR "Congestive Heart Failure" OR "Left-Sided Heart Failure" OR "Left Sided Heart Failure"
Termos para estudos epidemiológicos	"prevalence" or "incidence" OR "incidencia" OR "prevalencia"
Termos para Brasil	"brasil" OR "brazil"

Estimativas dos custos

Para a análise principal, foram utilizadas as seguintes estimativas de custos para os testes:

- BNP ou NT-ProBNP: R\$ 50,00 correspondente ao custo identificado em licitação.
- Não foi identificado valor do BNP ou do NT-pro-BNP nem no Banco de Preços em Saúde e nem na SIGTAP. Realizamos busca no Google para identificar registros de compras realizadas pelo ente público.



- Ata do registro de Preços da Prefeitura de Joinville, do dia 14 de dezembro de 2015, referente ao Pregão Presencial para Registro de Preços nº. 192/2015, aponta empresa contratada para a realização de 12 dosagens de BNP, ao valor de R\$ 50,00 cada.
- O decreto Nº 2.505, de 16 de janeiro de 2017, da prefeitura de Gonçalves - MG, que Institui a Tabela de Valores para Exames Laboratoriais de Análises Clínicas para fins de credenciamento, discrimina o valor de referência como sendo R\$ 51,26.
- Edital de pregão eletrônico para registro de preços n 1896/2017, processo licitatório n. 62/2017, de 23 de maio de 2017, da prefeitura municipal de Araraquara, define como preço máximo do BNP R\$ 39,27. Não foi encontrado o resultado do mesmo.
- Ecocardiograma transtorácico bidimensional: R\$ 39,94 correspondente ao custo obtido pelo sistema SIGTAP/DATASUS⁵

Alternativamente, as seguintes estimativas de custos foram utilizadas em análises de sensibilidade:

- BNP ou NT-ProBNP variando de R\$ 10,00 a R\$ 50,00
 - Valores de kits de ELISA para 96 dosagem de NT-proBNP custam entre USD 485 e USD 580 em lojas eletrônicas especializadas na venda de reagentes para laboratórios de análises clínicas e de pesquisa (elabscience.com, mybiosource.com e labome.com). Assim, o preço unitário do reagente ficaria entre USD 5,05 e USD 6,04 (entre R\$ 16,82 e R\$ 20,11 considerando câmbio de R\$ 3,33). É esperado que a compra em larga escala reduza os custos associados à tecnologia.
- Ecocardiograma com valor de R\$ 79,20, correspondendo a estimativa de custo realizada em um hospital universitário brasileiro.

7.1 REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA POR ESTUDOS RELATANDO A INCIDÊNCIA DA IC OU A PROPORÇÃO DE DIAGNÓSTICOS CONFIRMADOS DE IC ENTRE CASOS SUSPEITOS NO BRASIL

A revisão sistemática da literatura identificou 4 estudos que forneceram informações sobre a incidência de IC no Brasil, bem como sobre a proporção dos pacientes atendidos na atenção primária ou no setor de emergência com suspeita de IC que obtiveram a confirmação desse diagnóstico em última análise.



O fluxograma de seleção de estudos está apresentado na **Figura 3**, e os principais resultados dos 4 estudos identificados são apresentados na **Tabela 9**.

Figura 3 - Fluxograma da seleção de estudos da revisão sistemática da literatura por estudos relatando a incidência de IC ou a proporção de casos confirmados de IC entre pacientes atendidos na atenção primária ou setor de emergência.

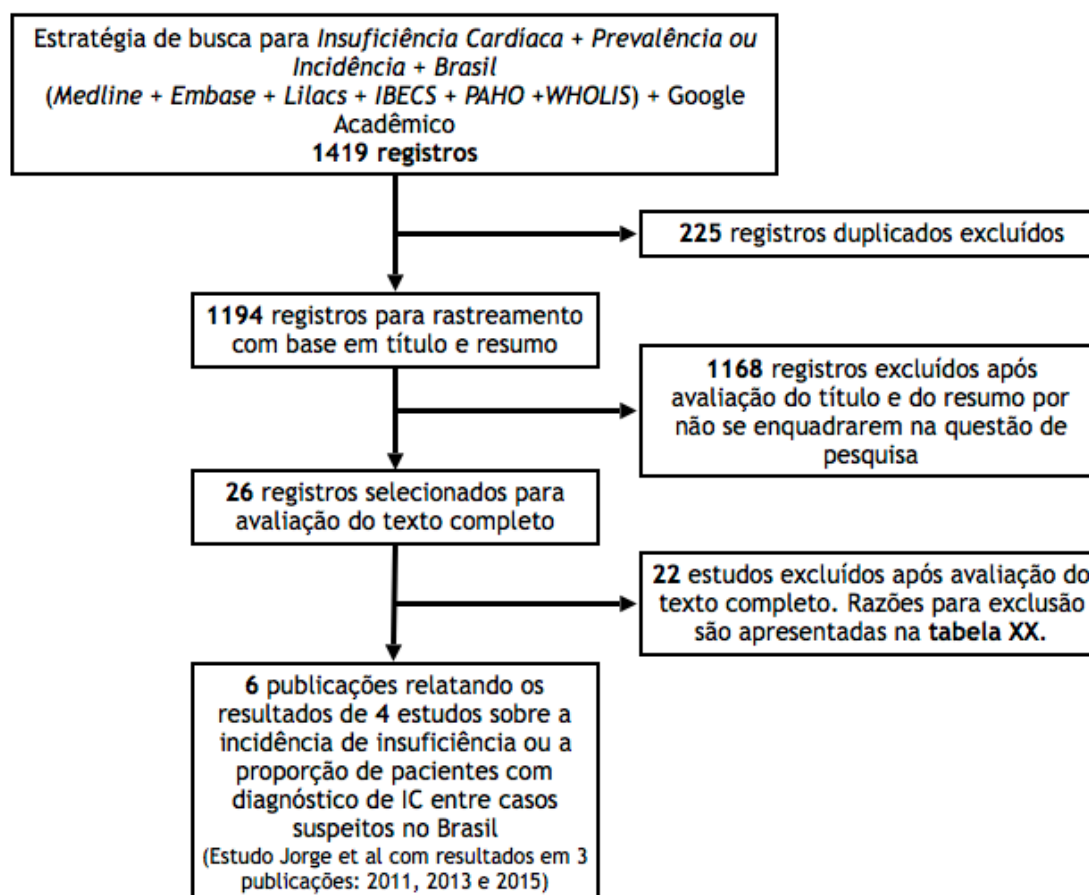


Tabela 9 - Principais resultados dos 4 estudos identificados na revisão sistemática da literatura por estudos relatando a incidência de IC ou a proporção de casos confirmados de IC entre pacientes atendidos na atenção primária ou setor de emergência.



Estudo	Métodos	Resultados e Comentários
Jorge 2011 2013 2016 ⁷⁻⁹	Estudo transversal. Amostra probabilística de 632 indivíduos com idade ≥ 45 anos entendidos na atenção primária no município de Niterói-RJ.	<ul style="list-style-type: none">• Prevalência de IC = 59/632 = 9,3%.• Essa prevalência foi avaliada em amostra probabilística da população-alvo, e não entre indivíduos atendidos por sinais e sintomas de IC. Incluídos IC estádios C e D, tendo ICFEr quanto ICFEp.
Moutinho 2008 ¹⁰	Estudo transversal. Amostragem consecutiva de 239 indivíduos atendidos na atenção primária por suspeita clínica de IC no município de Niterói-RJ.	<ul style="list-style-type: none">• 170 de 239 realizaram ecocardiograma (71,1%).• 123 de 170 tiveram diagnóstico de IC confirmado ao ecocardiograma (72,3%)• 89 de 170 apresentavam Boston ≥ 5 (52,3% alto risco)• 44 de 170 tiveram o diagnóstico confirmado de ICFEr (25,9%)
Moraes 2003 ¹¹	Estudo de coorte. Amostragem probabilística de 1091 indivíduos no município de Porto Alegre-RS.	<ul style="list-style-type: none">• 13 casos incidentes em 982 pacientes seguidos por 6 anos. Equivalente a 2,2 casos por 1000 pessoas/ano.• Somente casos graves de IC foram diagnosticados no estudo (2 casos não-fatais e 11 casos fatais).• Provavelmente subestima a incidência de IC.
Pitthan 2014 ¹²	Estudo transversal. Amostragem consecutiva de 449 indivíduos atendidos no setor de emergência por suspeita de IC em Porto Alegre-RS.	<ul style="list-style-type: none">• 117 de 449 pacientes (26,3%) avaliados no setor de emergência por dispneia tiveram o diagnóstico confirmado de ICFEr.• 323 de 449 pacientes (71,9%) tiveram confirmado o diagnóstico de IC (ICFER ou ICFEp).

População-alvo e impacto orçamentário

Assumindo que a taxa de incidência de 12 casos de IC por 1000 pessoas-ano observada no estudo de Framingham seja aplicável a população brasileira em geral, e que 71,1% dos casos sejam submetidos à investigação na atenção primária (conforme o estudo de Moutinho e colaboradores), estimamos em 539.684 os casos incidentes de IC que potencialmente seriam diagnosticados na atenção primária no ano de 2018, com aumento gradual para 601.096 casos para o ano de 2022, assumindo um aumento proporcional ao crescimento da população na faixa-etária de interesse^{4,10}. A **Tabela 10** apresenta a evolução esperada para o tamanho da população-alvo no horizonte temporal do estudo.



Tabela 10 – Evolução esperada para o tamanho da população brasileira e de novos casos de insuficiência cardíaca no horizonte temporal do estudo.

Ano	População estimada ^a	Incidência anual 12 em 1000 pessoas-ano ^b	Proporção esperada de 71,1% dos casos incidentes realizando investigação na atenção primária ^c
2018	63.254.119	759.049	539.684
2019	64.983.467	779.802	554.439
2020	66.762.810	801.154	569.620
2021	68.587.410	823.049	585.188
2022	70.451.902	845.423	601.096

^a Projeções IBGE para os anos 2017 até 2022 para pessoas com idade ≥ 45 anos

^b Com base na coorte de Framingham.

^c Com base no estudo de Moutinho et al 2008

Importante considerar que esse número de pacientes é o total esperado com diagnóstico de IC na APS, e não o número total de pacientes com diagnóstico suspeito, que poderá ser candidato ao teste diagnóstico. Além disso, destes alguns apresentarão com alta probabilidade clínica de IC e não serão candidatos à testagem com BNP.

Não foram identificados dados diretos na literatura sobre o potencial tamanho da população-alvo passível de utilizar o teste diagnóstico proposto. Fonseca e colaboradores, em estudo avaliando 6300 adultos na atenção primária, dos quais 1058 possuíam escore de Boston igual ou superior a 2 pontos; destes, 18,3% possuíam baixa probabilidade clínica de acordo com o escore, 53,7% possuíam moderada probabilidade clínica e 28% alta probabilidade.

Adicionalmente, não foram identificados estudos para o contexto avaliado quantificando as probabilidades pré-teste de IC na população geral, de acordo com a sintomatologia clínica. A estimativa da probabilidade clínica de IC foi realizada com base na opinião de especialistas presentes no painel de discussão do PCDT de IC, os quais atribuíram probabilidades de IC para diferentes cenários clínicos, baseados nos critérios de Boston. Inicialmente seis especialistas independentemente avaliaram probabilidades de IC para nove cenários clínicos diferentes. Esses resultados foram apresentados ao grupo, que validou os achados por



consenso. Ficou definido que, para fins de elaboração de recomendações, baixa, moderada e alta probabilidade clínica de IC foram consideradas como 20%, 50% e 90% respectivamente.

Com base nesses dados acima apresentados (tamanho da população, estimativa de casos novos, proporção de pacientes em cada apresentação clínica e probabilidade da doença de acordo com a apresentação clínica), estimamos a população alvo para a realização de testagem com BNP ou NT-pro-BNP, que consiste em indivíduos em suspeita de IC, com probabilidade clínica baixa ou moderada para a doença (**Tabela 11**).

Tabela 11 – Estimativa da população alvo para a realização de testagem com BNP ou NT-pro-BNP

Ano	Pacientes em suspeita de IC, com probabilidade baixa ou moderada para a doença		
	Probabilidade baixa	Probabilidade moderada	Total (baixa e moderada)
2018	494795	579471	1074267
2019	508323	595315	1103638
2020	522242	611615	1133857
2021	536514	628330	1164845
2022	551099	645411	1196510

* Observação: para estimativa da população em suspeita, de acordo com cada probabilidade, foi equacionado da seguinte forma: Probabilidade baixa = (estimativa de novos casos de IC em atenção primária x 18,3%) / 20%; Probabilidade moderada = (estimativa de novos casos de IC em atenção primária x 53,7%) / 50%; Probabilidade alta = (estimativa de novos casos de IC em atenção primária x 28%) / 90%;

Análise comparativa entre cenários (BNP/NT-ProBNP versus Ecocardiograma) e análises para o custo de implementação (BNP/NT-ProBNP)

A partir das estimativas obtidas para os custos e para o tamanho da população-alvo e sua evolução no período de 2018 a 2022, foram realizados dois estudos de impacto orçamentário: (1) Estudo comparativo entre o cenário atual (Ecocardiografia para pacientes de baixa a moderada probabilidade clínica de IC na atenção primária) e um cenário alternativo (Ecocardiografia passa a ser substituída totalmente por BNP ou NT-ProBNP para pacientes de baixa a moderada probabilidade clínica de IC na atenção primária); e (2) Impacto orçamentário para implementação do BNP/NT-ProBNP no SUS, em escala nacional, levando em consideração as incertezas nas estimativas de valores e a curva de incorporação do novo método diagnóstico. Abaixo seguem os resultados desses dois estudos.



7.2 ESTUDO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO: COMPARAÇÃO ENTRE O CENÁRIO ATUAL (ECOCARDIOGRAFIA) E UM CENÁRIO ALTERNATIVO (BNP OU NT-PROBNP) PARA O DIAGNÓSTICO DE IC ENTRE PACIENTES DE BAIXA A MODERADA PROBABILIDADE CLÍNICA NA ATENÇÃO PRIMÁRIA

Nesta análise, foram comparados dois cenários para o diagnóstico de IC na atenção primária entre casos com baixa a moderada probabilidade clínica, conforme definidos pelos critérios de Boston. Os cenários comparados foram os seguintes:

- (1) cenário atual, sem disponibilidade de BNP/NT-ProBNP na atenção primária, com todos os casos de baixa a moderada probabilidade de IC sendo submetidos à investigação diagnóstica com ecocardiografia solicitada na atenção primária, pelo médico generalista;
- (2) cenário alternativo, no qual os casos de baixa a moderada probabilidade de IC passam a ser investigados na atenção primária com BNP/NT-ProBNP. Os resultados com BNP negativos seguiriam acompanhamento clínico, com o diagnóstico de IC sendo descartado; os resultados positivos seguiriam avaliação com ecocardiografia.

Os resultados são apresentados na **Tabela 12** e na **Tabela 13**.

Tabela 12 – Impacto orçamentário comparativo entre o cenário ecocardiografia com custo de R\$ 39,94 versus cenário BNP/NT-ProBNP na atenção primária para pacientes com probabilidade clínica baixa a moderada, e incorporação plena (100%)

Ano	Pacientes com probabilidade clínica baixa a moderada de IC submetidos à investigação	Custo do cenário ecocardiografia (R\$39,94 - SUS)	Custo do cenário BNP/NT-ProBNP	Impacto orçamentário incremental de BNP/NT-ProBNP	Ecocardiografias evitadas no cenário BNP/NT-ProBNP
2018	1074267	R\$ 42.906.211,86	R\$ 81.960.535,50	R\$ 39.054.323,64	367026
2019	1103638	R\$ 44.079.301,63	R\$ 84.201.401,36	R\$ 40.122.099,74	377061
2020	1133857	R\$ 45.286.250,63	R\$ 86.506.946,01	R\$ 41.220.695,37	387385
2021	1164845	R\$ 46.523.893,40	R\$ 88.871.122,66	R\$ 42.347.229,25	397972
2022	1196510	R\$ 47.788.612,26	R\$ 91.287.020,74	R\$ 43.498.408,48	408791
Total acumulado 2018-2022	5673116	R\$ 226.584.269,79	R\$ 192.431.100,39	R\$ 206.242.756,48	1938234



Tabela 13 – Impacto orçamentário comparativo entre o cenário ecocardiografia com custo de R\$ 79,20 versus cenário BNP/NT-ProBNP na atenção primária para pacientes com probabilidade clínica baixa a moderada

Ano	Pacientes com probabilidade clínica baixa a moderada de IC submetidos à investigação	Custo do cenário ecocardiografia (R\$79,2 - HU-SUS)	Custo do cenário BNP/NT-ProBNP	Impacto orçamentário incremental de BNP/NT-ProBNP	Ecocardiografias evitadas no cenário BNP/NT-ProBNP
2018	1074267	R\$ 85.081.922,37	R\$ 109.726.812,38	R\$ 24.644.890,01	367026
2019	1103638	R\$ 87.408.129,42	R\$ 112.726.830,21	R\$ 25.318.700,80	377061
2020	1133857	R\$ 89.801.478,47	R\$ 115.813.438,45	R\$ 26.011.959,98	387385
2021	1164845	R\$ 92.255.692,48	R\$ 118.978.541,83	R\$ 26.722.849,35	397972
2022	1196510	R\$ 94.763.597,68	R\$ 122.212.888,63	R\$ 27.449.290,95	408791
Total acumulado 2017-2022	5673116	R\$ 449.310.820,41	R\$ 579.458.511,50	R\$ 130.147.691,10	1938234

Considerando o cenário base, o custo identificado para o período de 2018 a 2022 é de **R\$ 206.242.756,48**. Importante considerar que esse custo é bastante conservador, utilizando toda a população brasileira como base, incluindo a população atendida na saúde suplementar. Se fossem desconsiderados os 22,81% da população cobertos pela saúde suplementar, o impacto orçamentário seria de **R\$ 159.198.783,72**. Além disso outros valores extremamente conservadores foram utilizados: parâmetros de custo de BNP vinculados a pequenas licitações, valor de custo de ecocardiograma de acordo com o SIGTAP, não considerando encaminhamentos para especialista e retorno à unidade de saúde, prática comum em diversos municípios para a solicitação do exame. Consideramos também que toda a população suspeita seria avaliada, contudo esperamos que, devido a problemas de acesso, os números reais sejam inferiores.

Análise complementar utilizando o custo da ecografia equivalente a R\$ 79,20, resultaria em impacto orçamentário de **R\$ 130.147.691,10**, ou então de **R\$ 100.461.002,76** se excluídos os indivíduos com cobertura pela saúde suplementar.

Análise de sensibilidade: efeito de diferentes taxas de incorporação nas previsões orçamentárias anuais

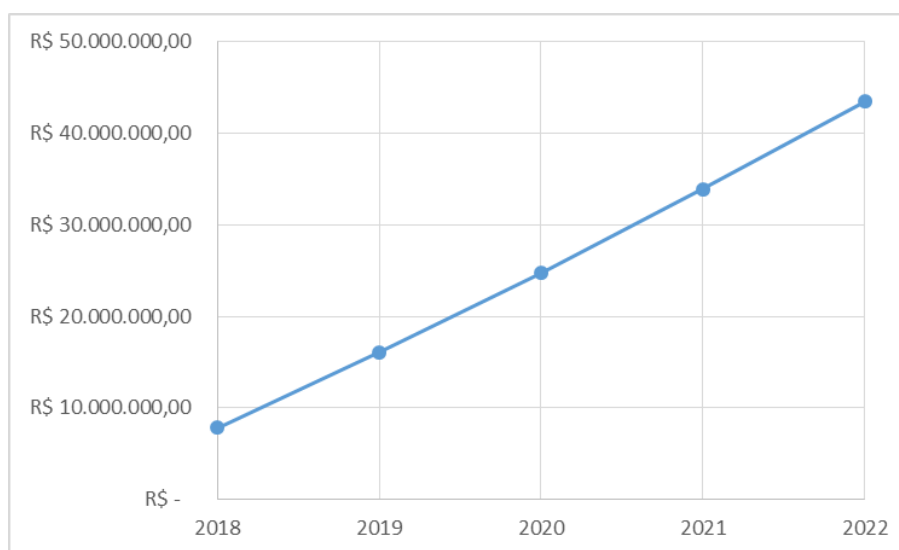
A partir do tamanho da população-alvo calculada para o caso-base, foi realizada análise de sensibilidade sobre a taxa de incorporação esperada para a adoção do BNP na atenção primária. Projetou-se uma elevação linear, sendo 20% no primeiro ano e 100% no quinto ano, em relação a cobertura da população-alvo em 5 anos; nesse caso o impacto orçamentário durante os cinco anos seria de R\$ 125.968.313,73 (**Tabela 14 e Figura 4**)



Tabela 14 - Evolução esperada para o impacto orçamentário da utilização de BNP para o diagnóstico de IC na atenção primária do SUS durante o horizonte temporal do estudo. Assumida taxa de incorporação com aumento linear de cobertura de 20% a 100% da população-alvo.

Ano	Estimativa dos pacientes com indicação de BNP na atenção primária	Custo incorrido com BNP	Proporção da população-alvo alcançada (taxa de incorporação)
2018	214.853	R\$ 7.810.864,73	20%
2019	441.455	R\$ 16.048.839,90	40%
2020	680.314	R\$ 24.732.417,22	60%
2021	931.876	R\$ 33.877.783,40	80%
2022	1.196.510	R\$ 43.498.408,48	100%
Total acumulado 2018-2022	3.465.009	R\$ 125.968.313,73	—

Figura 4 – Evolução do impacto orçamentário da utilização de BNP assumindo uma taxa de incorporação linear de 20% a 100% entre 2018 e 2022



Realizamos análise de sensibilidade considerando cenários alternativos de preço (**Tabela 15**). Abaixo apresentamos o impacto orçamentário para o período de 2018 a 2022 de acordo com o preço do BNP/NT-proBNP, variando de R\$ 50,00 para R\$ 10,00, mantendo-se o valor de R\$ 39,94 como custo de ecocardiografia. A incorporação do BNP/NT-proBNP passaria a economizar recursos se o seu preço for igual ou inferior a **R\$ 13,64**.

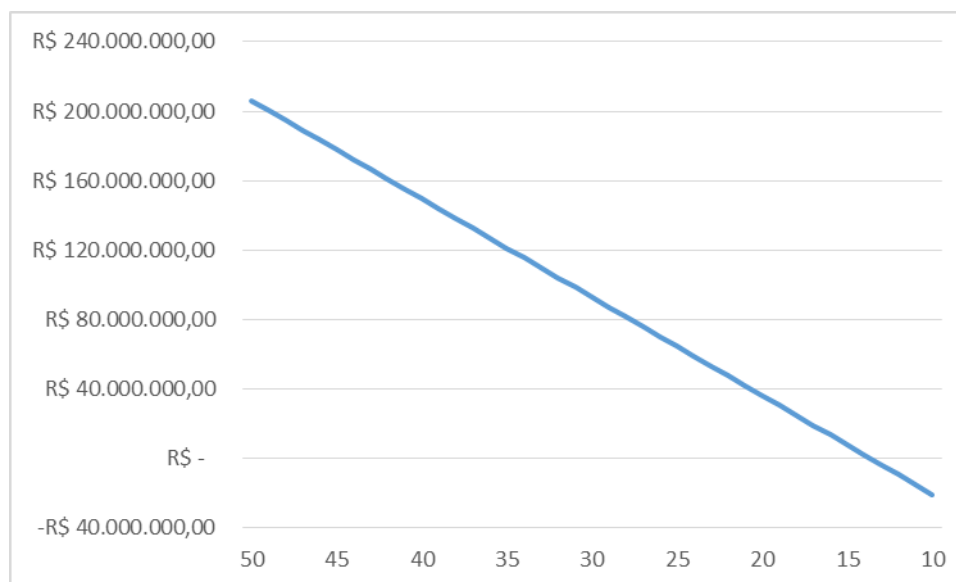


Considerando cenário alternativo, com o custo da ecografia equivalente a R\$ 79,20, incorporação do BNP/NT-ProBNP promoveria economia para o SUS caso possua valor igual ou inferior a **R\$ 27,00**

Tabela 15 – Impacto orçamentário para o período de 2018 a 2022 de acordo com a variação do preço do BNP/NT-proBNP. Assumida taxa de incorporação de 100% da população alvo desde o ano 1, assumindo variação de preço de BNP/NT-proBNT.

Valor unitário BNP	Custo incorrido com BNP
R\$ 50,00	R\$ 206.242,756,48
R\$ 40,00	R\$ 149.511.592,59
R\$ 30,00	R\$ 92.780.420,10
R\$ 20,00	R\$ 36.049.263,90
R\$ 10,00	- R\$ 20.681.900,29

Figura 5 – Impacto orçamentário para o período de 2018 a 2022 de acordo com a variação do preço do BNP/NT-proBNP.





Conclusões sobre o impacto orçamentário da implementação do BNP para o diagnóstico de IC na atenção primária

- O presente estudo de impacto orçamentário aplica como caso base o pior cenário de custo na incorporação do BNP/NT-ProBNP no SUS. Estima-se que o impacto orçamentário total da incorporação do BNP para o diagnóstico da IC na atenção primária, considerando o cenário base, seja de **R\$ 206.242.756,48** para o período total de 5 anos (de 2018 a 2022), sendo o custo anual aproximado de R\$ 40 milhões. Importante considerar que esse custo é bastante conservador, pois:
 - Utilizamos toda a população brasileira como base, incluindo a população atendida na saúde suplementar. Se fosse desconsiderada a população com cobertura pela saúde suplementar, o custo seria reduzido em 22,81%.
 - Os parâmetros de custos foram bastante conservadores. Foi utilizado o custo de BNP vinculado a pequenas licitações e o valor de custo de ecocardiograma de acordo com o SIGTAP, não considerando o custo de encaminhamentos para especialista e retorno à unidade de saúde, prática comum em diversos municípios para a solicitação do exame.
 - Consideramos também que toda a população suspeita seria avaliada, contudo esperamos que, devido a problemas de acesso, os números reais sejam inferiores.
 - Consideramos adoção plena a 100% desde a incorporação, cenário que dificilmente seria representativo.
- Análise complementar, utilizando os mesmos parâmetros conservadores acima apresentados, define como o BNP/NT-ProBNP promovendo economia para o SUS caso possua um valor igual ou inferior a **R\$ 13,64**.
- Considerando o custo da ecografia equivalente a R\$ 79,20, resultaria em impacto orçamentário de **R\$ 130.147.691,10**, ou então de R\$ 100.461.002,76 se excluídos os indivíduos com cobertura pela saúde suplementar. Nesse cenário, a incorporação do BNP/NT-ProBNP promoveria economia para o SUS caso possua valor igual ou inferior a **R\$ 27,00**.



8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existe abundante documentação em estudos científicos publicados de que o teste BNP apresenta boa acurácia diagnóstica para o diagnóstico de IC na atenção primária (acurácia global de aproximadamente 80%). O teste é de fácil implementação e apresenta menos restrições logísticas do que o encaminhamento ao cardiologista e a ecocardiografia que atualmente são os métodos majoritariamente utilizados para o diagnóstico de IC na atenção primária. Vale lembrar que o BNP/NT-ProBNP já vêm sendo utilizados na atenção primária de outros países. O exemplo mais proeminente é o sistema público de saúde do Reino Unido

O estudo de impacto orçamentário da incorporação do BNP para o diagnóstico da IC na atenção primária indica que o custo dessa intervenção diagnóstica para toda a rede de atenção primária do SUS, em abrangência nacional, em cenário bastante conservador, deve se estabilizar em aproximadamente 40 milhões de reais ao ano. Os parâmetros são frágeis e a confiança de que esse número representa o real impacto orçamentário é baixo, podendo servir como referência para aquele que seria um pior cenário.

Cenários alternativos, com diferentes parâmetros de custo, mostraram valores inferiores e, por vezes, gerando economia. No cenário conservador apresentado, a incorporação da tecnologia geraria economia caso possuísse valor igual ou inferior a R\$ 13,64. Em cenário considerando o valor da ecocardiografia como sendo de R\$ 79,20, o BNP/NT-proBNP geraria economia se o teste tivesse custo inferior a R\$ 27,00. As estimativas de impacto orçamentário poderão ser aprimoradas a partir de registro do consumo do BNP e dos custos efetivos de aquisição do teste quando da sua implementação inicial.

Importante salientar que o BNP/NT-proBNP são tecnologias que possuem alta escalabilidade e baixo custo de implantação. A ecocardiografia, por sua vez, necessita de custos elevados para implantação, além de demanda de treinamento especializado, sendo o ecocardiografista usualmente habilitado após um ano inserido em programa específico de residência médica ou de especialização, geralmente exclusivo para médicos cardiologistas.

Outro fato importante a se salientar é a existência de filas para a realização de ecocardiografia no SUS, o que pode gerar atraso diagnóstico e, conseqüentemente terapêutico, nesses pacientes. O uso de BNP/NT-proBNP serviria para direcionar ao exame àqueles pacientes com maior probabilidade de possuírem IC, reduzindo o número total de ecocardiografias a serem realizadas. Em diversas localidades, a solicitação de ecocardiografia deve ser feita exclusivamente pelo médico cardiologista, implicando em maiores custos, uso de recursos e demora diagnóstica.



Também não está considerado na equação o custo para o paciente e a potencial redução de inequidades em saúde. Diversos municípios não comportam a disponibilidade de ecocardiografia, devendo esses pacientes serem encaminhados a centros maiores para realização. A testagem com BNP/NT-proBNP é de fácil implantação, podendo ser incorporados em rede laboratorial existente.

O grupo elaborador do presente PTC sugere a incorporação do BNP ou do NT-ProBNP para uso no diagnóstico de IC crônica em APS. A sugestão é que ambos sejam incorporados, podendo o gestor escolher àquele de menor valor.

Frente aos dados apresentados, a plenária da CONITEC, em reunião realizada no dia 05 de abril de 2018, entendeu como procedente os argumentos apresentados, em especial no que tange a evidência para o uso e o potencial benefício em relação ao aumento do acesso e à diminuição de inequidades em saúde. Durante a reunião foram apresentados adicionalmente dados do SIA/SUS, no qual o número total de ecocardiografias realizado mensalmente é em torno de 100.000 exames, dos quais espera-se que a maioria seja por motivos outros que o diagnóstico de IC em atenção primária (sendo, em sua maioria, para acompanhamento de casos com diagnóstico estabelecido). Além disso, 40% desses exames são realizados na região sudeste. Esses fatos indicam uma potencial suboferta de exames para diagnóstico de IC, além de uma distribuição desigual da disponibilidade do exame.

Em relação a evidência para os custos, foi considerado que o cenário apresentado é bastante conservador e que provavelmente os gastos decorrentes da incorporação da tecnologia serão menores do que o apresentado. Entre os fatores para tal foram salientados: (a) o tamanho da população a utilizar o recurso, que provavelmente será menor do que a estimada, (b) os custos não considerados com a regulação de exames de ecocardiografia, o que em muitos cenários passa pela necessidade de avaliação por um médico cardiologista, (c) a redução de custos com a oferta em escala da tecnologia, e (d) a intercambialidade entre BNP e NT-ProBNP, assim como o grande número de fornecedores com produtos registrados na ANVISA, podendo ser utilizado o teste com menor preço.

9 RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros do Plenário da CONITEC, em sua 65ª reunião ordinária recomendaram que a matéria fosse enviada à Consulta Pública com manifestação preliminar favorável à incorporação.



10 CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 31/2018 foi realizada entre os dias 06/07/2018 e 25/07/2018. Foram recebidas 43 contribuições, sendo 30 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 13 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema.

A participação na consulta pública foi majoritariamente de profissionais da saúde e interessados no tema. A maioria da população julgou o PCDT como alta qualidade (95%). A participação na consulta pública foi majoritariamente de profissionais da saúde e interessados no tema, 54% do sexo masculino, 79% autodeclarados brancos, 49% entre 25 a 39 anos de idade e 79% provenientes da região sudeste.

Das 43 contribuições recebidas, 41 concordaram totalmente com a recomendação preliminar, uma concordou parcialmente e apenas uma discordou totalmente, esta última não realizando nenhuma consideração a respeito do motivo. Todas as contribuições da consulta pública foram analisadas, discutidas e respondidas. Dentre as considerações apresentadas, 8 contribuições abordavam exclusivamente indicação não proposta para a incorporação, como por exemplo diagnóstico de IC aguda, para amiloidose cardíaca e uso do teste em emergências. As demais contribuições não abrangiam questões que necessitassem considerações ou respostas uma vez que se tratavam apenas de comentários a respeito do custo-efetividade do teste. Uma consideração tratava da comparação entre os dois peptídeos natriuréticos disponíveis no mercado (BNP e NT-pro BNP), porém a avaliação não está comparando os dois testes, sendo salientado que há intercambialidade entre eles. Após apreciação das contribuições encaminhadas, pela Consulta pública, o plenário da CONITEC entendeu que o resultado da consulta pública esteve em linha com a decisão preliminar realizada, mantendo-se assim a recomendação favorável à incorporação da tecnologia.

11 DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros do Plenário da CONITEC, em sua 70ª reunião ordinária, no dia 30 de agosto de 2018, recomendaram por unanimidade a incorporação dos peptídeos natriuréticos tipo B (BNP e NT-ProBNP) para diagnóstico de insuficiência cardíaca, para uso conforme diretrizes do Ministério da Saúde. Foi assinado o registro de deliberação Nº 372/2018.



12 DECISÃO

PORTARIA Nº 62, DE 12 DE NOVEMBRO DE 2018

Torna pública a decisão de incorporar os peptídeos natriuréticos tipo B (BNP e NT-ProBNP) para diagnóstico de insuficiência cardíaca, para uso conforme diretrizes do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar os peptídeos natriuréticos tipo B (BNP e NT-ProBNP) para diagnóstico de insuficiência cardíaca, conforme diretrizes do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



13 REFERÊNCIAS

13.1 REFERÊNCIAS DA REVISÃO SISTEMÁTICA DA ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DO BNP

1. Wilczynski NL, Haynes RB, Team H. EMBASE search strategies for identifying methodologically sound diagnostic studies for use by clinicians and researchers. *BMC Med.* 2005;3:7.
2. Booth RA, Hill SA, Don-Wauchope A, et al. Performance of BNP and NT-proBNP for diagnosis of heart failure in primary care patients: A systematic review. *Reviews.* 2014;19(4):439-451.
3. Al Barjas M, Nair D, Morris R, Davar J. Impact of N Terminal pro B Natriuretic Peptide (NT pro BNP) testing on echocardiography referrals for left ventricular systolic function assessment from the community. 2006.
4. Lobos Bejarano JM, Horrillo García C, González-González AI, et al. Validity and usefulness of B-type natriuretic peptide (BNP) for early detection of left ventricular dysfunction in high-risk patients in Primary Care. *Atencion Primaria.* 2012;44(1):13-19.
5. Burri E, Hochholzer K, Arenja N, et al. B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of dyspnoea in primary care. *Journal of Internal Medicine.* 2012;272(5):504-513.
6. Sanchis L, Andrea R, Falces C, et al. Role of B-type natriuretic peptide in outpatients with new onset heart failure. *European Journal of , Supplement.* 2012;11((Sanchis L.; Andrea R.; Falces C.; Morales M.; Sitges M.; Heras M.; Perez-Villa F.; Sabate M.; Brugada J.) Barcelona Hospital Clinic, Barcelona, Spain):S216.
7. Chapman AR, Leslie SJ, Walker SW, Bickler C, Denvir MA. Potential costs of B-type natriuretic peptide for the identification of people with heart failure in primary care in Scotland - a pilot study. *J R Coll Physicians Edinb.* 2015;45(1):27-32.
8. Adlbrecht C, Neuhold S, Hülsmann M, et al. NT-proBNP as a means of triage for the risk of hospitalisation in primary care. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2012;19(1):55-61.
9. Verdú JM, Comín-Colet J, Domingo M, et al. Rapid point-of-care NT-proBNP optimal cut-off point for heart failure diagnosis in primary care. *Revista Espanola de Cardiologia.* 2012;65(7):613-619.
10. Al Barjas M, Nair D, Davar J. The value of N terminal pro natriuretic peptide (NT pro BNP) in the diagnosis of cardiac dysfunction by echocardiography in secondary care clinics. Prospective comparative



observational study. *European Journal of*. 2014;16((Al Barjas M.; Nair D.; Davar J.) Royal Free Hospital, London, United Kingdom):79.

11. Collerton J, Kingston A, Yousaf F, et al. Utility of NT-proBNP as a rule-out test for left ventricular dysfunction in very old people with limiting dyspnoea: The Newcastle 85+ Study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2014;14(1).

12. Mejhert M, Kahan T. A management programme for suspected heart failure in primary care in cooperation with specialists in cardiology. *European Journal of General Practice*. 2015;21(1):26-32.

13. Fazal IA, Bhagra SK, Bailey KM, Dermot Neely R, Macgowan GA, Skinner JS. Impact of using different guideline recommended serum natriuretic peptide thresholds on the diagnosis and referral rates of a diagnostic heart failure clinic. *International Journal of Clinical Practice*. 2015;69(11):1349-1356.

14. Taylor CJ, Roalfe AK, Iles R, Hobbs FDR. Primary care REFerral for Echocardiogram (REFER) in heart failure: A diagnostic accuracy study. *British Journal of General Practice*. 2017;67(655):e94-e102.

15. Arques S, Roux E, Sbragia P, et al. Accuracy of tissue Doppler echocardiography in the emergency diagnosis of decompensated heart failure with preserved left ventricular systolic function: Comparison with B-type natriuretic peptide measurement. *Echocardiography*. 2005;22(8):657-664.

16. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas 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. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(4):537-541.

17. Aspromonte N, Feola M, Scardovi AB, et al. Early diagnosis of congestive heart failure: clinical utility of B-type natriuretic peptide testing associated with Doppler echocardiography. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2006;7(6):406-413.

18. Jeyaseelan S, Goudie BM, Pringle SD, Donnan PT, Sullivan FM, Struthers AD. A critical re-appraisal of different ways of selecting ambulatory patients with suspected heart failure for echocardiography. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(1):55-61.

19. Mak G, Ryder M, Murphy NF, et al. Diagnosis of new onset heart failure in the community: the importance of a shared-care approach and judicious use of BNP. *Ir J Med Sci*. 2008;177(3):197-203.



20. Christenson RH, Azzazy HM, Duh SH, Maynard S, Seliger SL, Defilippi CR. Impact of increased body mass index on accuracy of B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP for diagnosis of decompensated heart failure and prediction of all-cause mortality. *Clin Chem*. 2010;56(4):633-641.
21. Barrios V, Llisterri JL, Escobar C, et al. Clinical applicability of B-type natriuretic peptide in patients with suspected heart failure in primary care in Spain: The PANAMA study. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2011;9(5):579-585.
22. Murtagh G, Dawkins IR, O'Connell R, et al. Screening to prevent heart failure (STOP-HF): Expanding the focus beyond asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *European Journal of*. 2012;14(5):480-486.
23. Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjaer J, Poulsen AH, Corell P, Hildebrandt P. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail*. 2005;11(5 Suppl):S15-20.
24. Valle R, Aspromonte N, Barro S, et al. The NT-proBNP assay identifies very elderly nursing home residents suffering from pre-clinical heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(4):542-551.
25. Fuat A, Murphy JJ, Hungin AP, et al. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract*. 2006;56(526):327-333.
26. Mikkelsen KV, Bie P, Møller JE, Videbaek L, Villadsen HD, Haghfelt T. Neurohormonal activation and diagnostic value of cardiac peptides in patients with suspected mild heart failure. *Int J Cardiol*. 2006;110(3):324-333.
27. Sivakumar R, Wellsted D, Parker K, Lynch M, Ghosh P, Khan SA. Utility of N terminal pro brain natriuretic peptide in elderly patients. *Postgrad Med J*. 2006;82(965):220-223.
28. Goode KM, Clark AL, Bristow JA, Sykes KB, Cleland JG. Screening for left ventricular systolic dysfunction in high-risk patients in primary-care: a cost-benefit analysis. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(12):1186-1195.



29. Lim TK, Dwivedi G, Hayat S, Collinson PO, Senior R. Cost effectiveness of the B type natriuretic peptide, electrocardiography, and portable echocardiography for the assessment of patients from the community with suspected heart failure. *Echocardiography*. 2007;24(3):228-236.
30. Koschack J, Scherer M, Lüers C, et al. Natriuretic peptide vs. clinical information for diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in primary care. *BMC Family Practice*. 2008;9((Koschack J., jkoscha@gwdg.de; Scherer M., mschere@gwdg.de; Kochen M.M., mkochen@gwdg.de; Wetzel D., dwetzel@gwdg.de) Department of General Practice, Georg-August-University Göttingen, Germany).
31. Olofsson M, Boman K. Usefulness of natriuretic peptides in primary health care: an exploratory study in elderly patients. *Scand J Prim Health Care*. 2010;28(1):29-35.
32. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, et al. The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(12):1309-1316.

13.2 REFERÊNCIAS DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DO BNP NA ATENÇÃO PRIMÁRIA DO SUS

1. Ferreira-Da-Silva AL, Ribeiro RA, Santos VC, Elias FT, d'Oliveira AL, Polanczyk CA. [Guidelines for budget impact analysis of health technologies in Brazil]. *Cad Saude Publica*. 2012;28(7):1223-1238.
2. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. *Value Health*. 2007;10(5):336-347.
3. IBGE. IBGE/Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Gerência de Estudos e Análises da Dinâmica Demográfica. Projeção da população do Brasil por sexo e idade para o período 2000-2060. In.
4. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002;106(24):3068-3072.
5. Brasil. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>). In.
6. AMB. Associação Médica Brasileira. CBHPM – 2016 – Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos Novembro de 2016. Disponível em: http://amb.org.br/_arquivos/_downloads/CBHPM-2016.pdf. In.



7. Jorge AL, Rosa MLG, Martins WA, et al. The Prevalence of Stages of Heart Failure in Primary Care: A Population-Based Study. *Journal of*. 2016;22(2):153-157.
8. Jorge AJL, Di Calafiori Freire M, Luiz Ribeiro M, et al. Utility of B-type natriuretic peptide measurement in outpatients with heart failure with preserved ejection fraction. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2013;32(9):647-652.
9. Jorge A, Rosa M, Fernandes L, Freire M, Freire M, Rodrigues R. Estudo da prevalência de insuficiência cardíaca em indivíduos cadastrados no Programa Médico de Família - Niterói. Estudo DIGITALIS: desenho e método. *Rev Bras Cardiol*. 2011;24(5):320-5. In.
10. Moutinho MA, Colucci FA, Alcoforado V, et al. Heart failure with preserved ejection fraction and systolic dysfunction in the community. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(2):132-137.
11. Moraes RS, Fuchs FD, Moreira LB, Wiehe M, Pereira GM, Fuchs SC. Risk factors for cardiovascular disease in a Brazilian population-based cohort study. *International Journal of Cardiology*. 2003;90(2-3):205-211.
12. Pitthan E, Barbisan JN, Hirakata V, Sant'Anna PS. Epidemiological profile of patients with suspected heart failure, subjected to BNP test, assisted in the emergency room of a tertiary hospital in south Brazil. *Global Heart*. 2014;9(1):e174.



APÊNDICE

Tabela Suplementar 1: Devemos utilizar NT-PróBNP (ponto de corte 125 pg/mL) para o diagnóstico de insuficiência cardíaca?

Sensibilidade: 0.92 (IC95% 0.90 - 0.94) / Especificidade: 0.49 (IC95% 0.47 - 0.51)

Desfecho	N° de estudos	Delineamento do estudo	Fatores que podem afetar a qualidade da evidência					Efeito a cada mil pacientes			Qualidade da evidência
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Outros	Probabilidade pré-teste de 20%	Probabilidade pré-teste de 50%	Probabilidade pré-teste de 90%	
Verdadeiros positivos Pacientes com IC e NT-PróBNP positivos. Consequência: serão submetidos a exame de ecocardiografia confirmatória.	13 estudos	estudos observacionais	não grave	grave ^a	não grave	não grave	nenhum	184 (180 a 188)	460 (450 a 470)	828 (810 a 846)	⊕⊕⊕○ MODERADA
16 (12 a 20)								40 (30 a 50)	72 (54 a 90)		
Verdadeiros negativos Pacientes sem IC e NT-PróBNP negativos. Consequência: não necessitarão realizar ecocardiografia, economizando recursos e acelerando a busca por diagnósticos alternativos.	13 estudos	estudos observacionais	não grave	grave ^a	grave ^b	não grave	nenhum	392 (376 a 408)	245 (235 a 255)	49 (47 a 51)	⊕⊕○○ BAIXA



Falsos positivos Pacientes sem IC e NT-PróBNP positivos. Consequência: serão submetidos a exame de ecocardiografia confirmatória.									408 (392 a 424)	255 (245 a 265)	51 (49 a 53)	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	-----------------	-----------------	--------------	--

Explicações: a. Os pontos de corte utilizados nos estudos variavam entre 100 e 150 pg/mL, e havia variabilidade entre os kits diagnósticos utilizados entre os estudos. b. Intervalos de confiança não se sobrepõem

Tabela Suplementar 2 - Devemos utilizar BNP (ponto de corte 35 pg/mL) para o diagnóstico de insuficiência cardíaca?

Sensibilidade: 0.97 (IC95% 0.95 - 0.99) / **Especificidade:** 0.47 (IC95% 0.41 – 0.52)

Desfecho	N° de estudos	Delineamento do estudo	Fatores que podem afetar a qualidade da evidência					Efeito a cada mil pacientes			Qualidade da evidência
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Outros	Probabilidade pré-teste de 20%	Probabilidade pré-teste de 50%	Probabilidade pré-teste de 90%	
Verdadeiros positivos Pacientes com IC e BNP positivos. Consequência: serão submetidos a exame de ecocardiografia confirmatória.	3 estudos	estudos observacionais	não grave	grave ^a	não grave	não grave	nenhum	194 (190 a 198)	485 (475 a 495)	873 (855 a 891)	⊕⊕⊕○ MODERADA
6 (2 a 10)								15 (5 a 25)	27 (9 a 45)		
Falsos negativos Pacientes com IC e BNP negativos. Consequência: terão atraso no diagnóstico de IC, com subsequente atraso no tratamento e uso de recursos na investigação de diagnósticos alternativos.	3 estudos	estudos observacionais	não grave	grave ^a	grave ^b	não grave	nenhum	376 (328 a 416)	235 (205 a 260)	47 (41 a 52)	⊕⊕○○ BAIXA
Verdadeiros negativos Pacientes sem IC e BNP negativos. Consequência: não necessitarão realizar ecocardiografia, economizando recursos e											



acelerando a busca por diagnósticos alternativos.											
Falsos positivos Pacientes sem IC e BNP positivos. Consequência: serão submetidos a exame de ecocardiografia confirmatória.								424 (384 a 472)	265 (240 a 295)	53 (48 a 59)	

Explicações: a. Os pontos de corte utilizados nos estudos eram de 30 pg/mL, e havia variabilidade entre os kits diagnósticos utilizados entre os estudos. b. Intervalos de confiança não se sobrepõem.