

Adriana Polachini do Valle

**Comportamento dos Níveis plasmáticos
do Peptídeo Natriurético Tipo-B em
Idosos com Função Sistólica do
Ventrículo Esquerdo Preservada**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
“Fisiopatologia em Clínica Médica” da Faculdade de Medicina de
Botucatu da Universidade Estadual Paulista para obtenção do
título de Doutor.

Orientadora: Profa. Titular *Beatriz Bojikian Matsubara*

**Botucatu - SP
2009**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
Bibliotecária responsável: Selma Maria de Jesus

Valle, Adriana Polachini do.

Comportamento dos níveis plasmáticos do Peptídeo Natriurético Tipo- B em idosos com função sistólica do ventrículo esquerdo preservada / Adriana Polachini do Valle. – Botucatu : [s.n.], 2009.

Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2009.

Orientadora: Beatriz Bojikian Matsubara

Assunto CAPES: 40105008

1. Fisiopatologia 2. Idoso - Fisiologia

CDD 612

Palavras chave: Função sistólica do ventrículo esquerdo preservada; Idosos; Peptídeo natriurético tipo-B

Sejamos simples e calmos
Como os regatos e as árvores,
E Deus amar-nos-á fazendo de nós
Belos como as árvores e os regatos
E dar-nos-á verdor na primavera
E um rio onde ir ter quando acabemos...

Alberto Caeiro

Esta tese é dedicada

Á minha mãe, HAYDÉE, que é eternamente responsável pelo meu ser.

Ao meu pai, WALTER, que é eternamente responsável pelo meu gosto à liberdade.

Ao meu marido PAULO, que é eternamente responsável pelo meu amor à vida.

Aos meus filhos, JOÃO PEDRO e JOSÉ VITOR, que são eternamente responsáveis pela minha fé na vida.

Agradecimento Especial

À professora Titular BEATRIZ BOJIKIAN MATSUBARA

Pelo entusiasmo com o aprendizado,
Pela credibilidade na proposta deste estudo,
Pelo acolhimento e afeto que muito me incentivou,
Pela simplicidade que transfere o seu imenso saber.

Agradecimentos

Aos PACIENTES que participaram deste estudo, pela colaboração e credibilidade.

À EQUIPE DA UNIDADE DE REGISTROS GRÁFICOS do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, pelo acolhimento e auxílio.

À EQUIPE DA SEÇÃO TÉCNICA DE LABORATÓRIOS e ANÁLISES CLÍNICAS do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, pela parceria eterna.

Aos COLEGAS DA DISCIPLINA DE PATOLOGIA CLÍNICA pelo companheirismo e estímulo.

Ao Professor Titular AUGUSTO CEZAR MONTELLI, pelo apoio e incentivo na vida dentro e fora da universidade.

Ao Professor Dr. EDER TREZZA, pela sugestão deste estudo.

Ao Professor Adjunto JOSÉ EDUARDO CORRENTE, pela orientação brilhante quanto à análise estatística.

À Professora Doutora TERUÊ SADATSUNE pelas sugestões, correção ortográfica e apoio carinhoso.

Aos servidores do Departamento de Clínica Médica MARIO AUGUSTO DALLAQUA e LAURA ANDRADE CÂMARA, pelo excelente auxílio na edição do texto.

Às bibliotecárias SELMA MARIA DE JESUS e LUCIANA PIZZANI pela ficha catalográfica e revisão bibliográfica.

Às minhas amigas LUCILENE e ANA LÚCIA, pelos momentos de história e atualizações terapêuticas.

À minha amiga GLÓRIA ELISA, que guardo do lado esquerdo do peito.

Às minhas amigas LUCIANA, ANA MARIA e ELOÍSA por tudo que compartilhamos, aprendemos, suportamos e sorrimos.

À DELIS, por me permitir vivenciar este momento.

Sumário

Lista de Figuras	ii
Lista de Tabelas	iv
Lista de Abreviaturas	vi
Resumo	viii
Abstract	xi
I. Introdução	1
II. Objetivos	16
III. Casuística e Métodos	18
IV. Resultados	29
V. Discussão	44
VI. Conclusão	57
VII. Perspectivas	59
VIII. Referências Bibliográficas	61
IX. Anexos	75
Aprovação do Comitê de Ensino e Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu	76
Consentimento livre e esclarecido	77
Protocolo do estudo	78
CD contendo planilha com os parâmetros clínicos e laboratoriais do Estudo	

Lista de Figuras

Figura 1: Distribuição da população estudada segundo sexo	30
Figura 2: Distribuição da população estudada segundo idade	31
Figura 3: Distribuição dos valores de BNP em pg/ml	33
Figura 4: Distribuição dos valores de BNP em escala logarítmica.....	34
Figura 5: Curva ROC BNP e disfunção diastólica	41
Figura 6: Curva ROC BNP e disfunção diastólica na presença de disfunção renal	42
Figura 7: Curva ROC BNP e disfunção diastólica na ausência de disfunção renal	43

Lista de Tabelas

Tabela 1:	Morbidades da população estudada	31
Tabela 2:	Número de morbidades por paciente	32
Tabela 3:	Medicações utilizadas pelos pacientes do estudo	32
Tabela 4:	Correlação entre valores de BNP transformados em escala logarítmica e idade	34
Tabela 5:	Valores de BNP (pg/mL) na casuística e segundo sexo	35
Tabela 6:	Achados ecocardiográficos da população estudada	35
Tabela 7:	Valores de BNP (pg/mL) segundo disfunção diastólica	36
Tabela 8:	Correlações entre valores de BNP transformados em escala logarítmica e variáveis ecocardiográficas	36
Tabela 9:	Correlações entre valores de BNP transformados em escala logarítmica e variáveis clínicas	37
Tabela 10:	Correlações entre valores de BNP transformados em escala logarítmica e variáveis ecocardiográficas no sexo masculino	37
Tabela 11:	Correlações entre valores de BNP transformados em escala logarítmica e variáveis clínicas no sexo masculino	38
Tabela 12:	Correlações entre valores de BNP transformados em escala logarítmica e variáveis ecocardiográficas no sexo feminino	38
Tabela 13:	Correlações entre valores de BNP transformados em escala logarítmica e variáveis clínicas no sexo feminino	39
Tabela 14:	Associações entre níveis de BNP e variáveis ecocardiográficas e clínicas	39
Tabela 15:	Ajuste de modelo de regressão logística da variável BNP em escala ordinal em função da disfunção renal e volume do átrio esquerdo normalizado aumentado	40

Abreviaturas

AE:	diâmetro do átrio esquerdo.
AEVc:	volume do átrio esquerdo normalizado pela superfície corporal.
BNP:	peptídeo natriurético tipo B.
BSA:	superfície corporal.
Curva ROC:	receiver operating characteristic.
%D:	porcentagem de variação do diâmetro ventricular.
DC:	débito cardíaco.
DRC:	doença renal crônica.
E/E':	onde E é a velocidade máxima de enchimento ventricular rápido obtida pelo registo espectral do Doppler do fluxo diastólico transmitral e E' é a velocidade máxima do movimento anular mitral, na fase de enchimento ventricular rápido, obtida pelo registro espectral do Doppler tissular do movimento do anel mitral, em sua porção média.
ER:	espessura relativa da parede ventricular.
FE:	fração de ejeção.
FEsp:	fração de ejeção pelo método de Simpson modificado.
FNA:	fator natriurético atrial.
FG:	filtração glomerular.
HVE:	hipertrofia do ventrículo esquerdo.
IC:	insuficiência cardíaca.
ICFEVEN:	insuficiência cardíaca com fração de ejeção do ventrículo esquerdo normal.
IECA:	inibidor da enzima conversora de angiotensina.
IMC:	índice de massa corpórea.
MVE:	massa do ventrículo esquerdo.
MVE/BSA:	massa do ventrículo esquerdo normalizada pela superfície corporal.
NT-pró-BNP:	fragmento N terminal do pró-BNP.
PAS:	pressão arterial sistólica.
PAD:	pressão arterial diastólica.
PNC:	peptídeo natriurético tipo C.
PPd:	espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo.
SIVd:	espessura diastólica do septo interventricular.
SRAA:	sistema renina angiotensina aldosterona.
Segmento ST:	segmento que faz a conexão entre o complexo QRS e a onda T no eletrocardiograma.
VarAE:	porcentagem de variação do átrio esquerdo.
VD:	ventrículo direito.
VE:	ventrículo esquerdo.
VS:	volume sistólico.
VEd:	diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo.
VEs:	diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo.

Resumo

Introdução: A contribuição do peptídeo natriurético tipo B (BNP) para a definição da etiologia cardíaca nos casos de dispnéia aguda têm sido amplamente validada, porém, quando a função sistólica está preservada, especialmente em idosos, o papel do peptídeo ainda não está bem estabelecido.

Objetivos: Verificar o comportamento dos valores de BNP em idosos com função sistólica preservada. Também foi proposto associar os valores de BNP a variáveis clínicas e Doppler-ecocardiográficas e avaliar desfechos clínicos após 12 meses de seguimento.

Casuística e Método: A casuística de 76 indivíduos com 60 anos ou mais foi submetida à avaliação clínica, ecocardiográfica e dosagem do BNP. As associações entre o BNP e as variáveis clínicas e ecocardiográficas foram verificadas pelo Teste do χ^2 , Coeficiente de Correlação de Pearson e Modelo logístico com resposta multinomial e logits acumulados. Em todos os casos foi adotado o nível de significância $p < 0,05$.

Resultados: Os valores do BNP em idosos com função sistólica preservada apresentaram distribuição ampla e não normal, com mediana (percentil 25 e 75) de 74,32 pg/mL (39,2 - 157,7). Usando os valores transformados por função logarítmica, houve significativa correlação entre os níveis do peptídeo e a idade (Pearson=0,280; $p=0,01$). Os níveis de BNP correlacionaram-se com a massa miocárdica (Pearson=0,287; $p=0,013$) e a pós-carga (Pearson=0,321; $p=0,005$). A regressão logística univariada mostrou que a elevação do BNP aumentou o risco de disfunção diastólica (OR: 2,78; IC95%: 1,36-5,68, $p=0,004$). De acordo com o modelo logístico multinomial com logits acumulados de chances proporcionais, a presença de disfunção renal aumentou a chance de encontrar-se BNP elevado (OR: 2,62; IC95%: 1,002 - 6,893). Neste mesmo modelo, verificou-se que a presença de aumento de volume do átrio esquerdo quase triplicou a chance de BNP elevado (OR: 2,917; IC95%: 1,067 - 7,973). Após 12 meses de seguimento não ocorreram desfechos clínicos relevantes, independente dos valores de BNP.

Conclusão: O comportamento do BNP em população idosa e com função sistólica preservada sofre influência de diversas variáveis clínicas. Especialmente a função renal prejudicada está associada com elevação dos níveis plasmáticos desse marcador. A presença de disfunção diastólica, aumento da massa miocárdica ou da pós-carga promovem elevações nas concentrações do peptídeo.

Abstract

Introduction: The contribution from B-type natriuretic peptide (BNP) for defining cardiac etiology in cases of acute dyspnea has been amply validated, however when systolic function is preserved, especially in the elderly, the role of this peptide has still not been established.

Objectives: To verify the behaviour of BNP values in elderly individuals with preserved systolic function; also to associate BNP values with clinical variables and Doppler echocardiographs, and evaluate clinical outcomes after 12 months follow-up.

Individuals & Methods: Seventy-six individuals of 60 years or over were submitted to clinical evaluation, echocardiograph, and BNP levels. Associations between BNP and clinical variables and echocardiographs were verified by the χ^2 test, Pearson coefficient of correlation, and logistic model with multinomial response and accumulated logits. In all cases significance level was $p < 0.05$.

Results: BNP values in elderly individuals with preserved systolic function presented wide non-normal distribution with median (25th, 75th percentiles) of 74,34 pg/ml (39,2 - 157,7). Using log function of the values, there was a significant correlation between peptide levels and age (Pearson coefficient=0.280; $p=0.01$). BNP levels correlated with myocardial mass (Pearson=0.287; $p=0.013$) and afterload (Pearson=0.321; $p=0.005$). Univariate logistic regression showed that elevated BNP increased the risk of diastolic dysfunction (OR: 2.78; IC95%:1.36-5.68; $p=0.004$). According to the multinomial logistic model with accumulated logits of proportional chances, the presence of renal dysfunction increased the chance of finding high BNP (OR: 2,62; IC95%:1,002 - 6,863). In the same model, increased left atrium volume almost tripled the chance of elevated BNP (OR: 2,91; IC95%:1,067 - 7,9730). There were no relevant clinical outcomes after 12 months follow-up, independent of BNP values.

Conclusion: BNP levels in the elderly with preserved systolic function are influenced by different clinical variables. Renal dysfunction is specifically associated with elevated plasma BNP levels. Diastolic dysfunction, and increased myocardial mass and afterload are also associated with increases in this peptide.

I. Introdução

A previsão é que, no Brasil, em 2020, haverá a sexta população mundial de idosos¹.

De fato, o índice de envelhecimento aponta para mudanças na estrutura etária da população brasileira. Em 2008, para cada grupo de 100 crianças de zero a 14 anos existiam 24,7 idosos de 65 anos ou mais e em 2050 estima-se que essa taxa evoluirá para 172,7 idosos.

Os avanços da medicina e as melhorias nas condições gerais de vida da população repercutiram no sentido de elevar a média de vida do brasileiro (expectativa de vida ao nascer) de 45,5 anos de idade, em 1940, para 72,7 anos, em 2008, ou seja, mais 27,2 anos de vida. Segundo a projeção do IBGE, o país continuará galgando anos na vida média de sua população, alcançando em 2050 o patamar de 81,3 anos. Esse nível é semelhante ao registrado atualmente na Islândia, Hong Kong e Japão com 81,8, 82,2 e 82,6 anos respectivamente².

Atualmente o número de idosos no Brasil é de aproximadamente 20 milhões. Essa realidade tem grande impacto no sistema de saúde, devido ao aumento das doenças crônicas e degenerativas. Especialmente, as doenças cardiovasculares têm importância devido à sua alta prevalência nessa faixa etária, representando as maiores causas de hospitalização e mortalidade na população geriátrica³.

É necessário, por conseguinte, que o médico se familiarize cada vez mais com as modificações estruturais, funcionais e hemodinâmicas relacionadas ao envelhecimento a fim de melhor conduzir o tratamento desta população.

Alterações vasculares associadas ao envelhecimento

Independentemente da presença de doenças, o processo de envelhecimento associa-se a importantes alterações vasculares⁴ (Quadro I).

As artérias tornam-se rígidas com a idade, há redução da elasticidade e da complacência da aorta e de outras grandes artérias⁵.

Na camada média dos vasos, a muscular lisa se espessa, a elastina fragmenta-se progressivamente, sendo substituída por colágeno com propriedade

mecânica alterada, menos distensível, e a calcificação aumenta. As artérias rígidas apresentam também prejuízo do relaxamento, resultando em menor capacidade para aumento do fluxo sanguíneo em resposta a maiores demandas ou estresse fisiológico^{6,7}. Essas alterações físicas podem aumentar significativamente a sobrecarga hemodinâmica no coração senescente, que necessita ejetar o sangue ao leito arterial mais rígido. A pressão arterial sistólica aumenta e a pressão diastólica cai, uma vez que as artérias perdem a elasticidade necessária para manter a pressão intravascular durante a diástole. Em consequência, a pressão de pulso aumenta. A maior resistência à ejeção ventricular esquerda pode causar hipertrofia miocárdica e fibrose intersticial^{7,8}.

Na camada íntima dos vasos, as células endoteliais tornam-se menos homogêneas em tamanho, forma e orientação axial, de modo que o fluxo sanguíneo intraluminal torna-se menos laminar. Essa alteração física propicia a deposição lipídica na parede do vaso, independentemente de outros fatores⁴. A camada subendotelial espessa-se, e no tecido conectivo, o conteúdo de cálcio e o de lipídios aumentam⁹.

Portanto, mesmo em idosos aparentemente saudáveis, há fatores de risco para o desenvolvimento da aterosclerose, hipertensão arterial e acidente vascular cerebral¹⁰.

A regulação da pressão arterial apresenta também alterações associadas com a idade, devido à menor distensibilidade arterial e menor resposta dos barorreceptores¹¹.

Quadro I. Alterações arteriais do envelhecimento

Aumento da rigidez arterial
Aumento da luz dos vasos
Aumento da espessura da parede (principalmente da íntima)
Aumento da pressão sistólica e da pressão de pulso
Aumento da velocidade da onda de pulso
Disfunção endotelial
Efeito final: aumento da pós-carga

O Coração no Idoso

O envelhecimento produz mudanças progressivas nas estruturas cardíacas, como espessamento, calcificação e fibrose das valvas aórtica e mitral, levando ao aumento em sua espessura e rigidez, alterações nos miócitos e na composição do músculo cardíaco (Quadro II) ^{4,12,13}.

Microscopicamente, observa-se aumento de pigmentação do miócito pela deposição de lipofucsina no sarcoplasma, em sua região paranuclear. O número de miócitos diminui, ocorrendo aumento no tamanho dos remanescentes e maiores deposições de células adiposas ^{12,14}. Verifica-se acúmulo de gordura no epicárdio, especialmente sobre o ventrículo direito. Faixas de pericárdio espessado são também observadas. O significado funcional destas observações ainda é especulativo¹⁵.

No sistema de condução do estímulo ocorre perda celular e substituição por tecido adiposo e fibroso. No nó sinusal, observa-se substancial diminuição do número de células marcapasso: cerca de 10% em relação ao indivíduo saudável de 20 anos de idade. Ocorre deposição de tecido adiposo em volta do nó sinusal, podendo levar ao isolamento completo desta estrutura. Esses mecanismos podem produzir disfunção sinusal. Além disto, a calcificação do esqueleto cardíaco é evidente, podendo alterar a integridade do sistema de condução ^{12, 14, 16}.

Em repouso, o débito cardíaco mantém-se normal. Com a frequência cardíaca mais baixa, a manutenção do débito cardíaco ocorre à custa do aumento no volume sistólico. Com o exercício, a inabilidade de alcançar a frequência cardíaca máxima impede que o idoso atinja o consumo máximo de oxigênio, quando comparado com indivíduos jovens^{17, 18}. Segundo Confort essa é a melhor indicação do envelhecimento fisiológico¹⁹.

A contratilidade miocárdica não se altera de forma significativa em função da idade, mas sim por doenças associadas, principalmente hipertensão arterial sistêmica e doença arterial coronariana, comuns na população idosa ²⁰.

Em nível celular e subcelular, observa-se menor resposta cardiovascular aos estímulos beta-adrenérgicos, provavelmente devido à diminuição dos receptores adrenérgicos e da sensibilidade barorreceptora. O declínio da responsividade barorreceptora e β_1 -adrenérgica pode resultar em ausência de taquicardia compensatória e em hipotensão exagerada com o uso de vasodilatadores e nitratos²¹.

O envelhecimento retarda a inativação dos canais de cálcio tipo L, aumentando a magnitude do influxo de cálcio em cada ciclo cardíaco, o que pode ser importante para preservar a função contrátil. De outra parte, a dissociação do cálcio ionizado dos miofilamentos e sua recaptação pelo retículo sarcoplasmático diminuem, contribuindo para a disfunção diastólica do idoso. Além disso, tanto a amplitude como a densidade da corrente de efluxo de cálcio diminuem, participando, juntamente com o retardo na inativação dos canais de cálcio tipo L, no prolongamento da duração do potencial de ação. Há prolongamento da contração e do relaxamento miocárdico²⁴.

Quadro II. Alterações anatômicas no coração do idoso

Diminuição do número de miócitos
Aumento do volume dos miócitos
Alteração das propriedades do colágeno
Relação colágeno/miócito inalterada
Aumento da espessura e massa do ventrículo esquerdo
Aumento do átrio esquerdo

Disfunção diastólica no idoso

Uma das características mais marcantes do coração senescente é o relaxamento mais lento, em parte devido ao aumento da rigidez miocárdica, diminuição da velocidade de enchimento e conseqüente prolongamento do tempo de enchimento ventricular. O enchimento prejudicado durante a fase inicial da diástole torna o coração do idoso altamente dependente da contração atrial no

final da diástole. O encurtamento do período diastólico, que ocorre na taquicardia, ou a perda da contração atrial, como na fibrilação atrial, compromete adicionalmente o enchimento ventricular, eleva a pressão atrial e pode causar congestão venosa pulmonar e até redução do débito cardíaco. Esses efeitos são mais evidentes no idoso do que em faixas etárias menores.

Cumprе salientar que no idoso a disfunção diastólica precede habitualmente a disfunção sistólica. Pode ser anterior ao desenvolvimento de hipertrofia miocárdica ou ocorrer mesmo na ausência desta. Havendo hipertrofia miocárdica, a disfunção diastólica pode ser mais acentuada, crescendo o risco do desenvolvimento da síndrome clínica da insuficiência cardíaca (IC). A proporção de IC diastólica nessa população é elevada, podendo corresponder entre 40 e 50% dos casos nos indivíduos acima de 75 anos²².

A prevalência de disfunção diastólica de qualquer gravidade varia de acordo com a idade: de 2,8% em indivíduos entre 25-35 anos a 15,8% entre aqueles com mais de 65 anos. Fatores preditivos independentes de anormalidades diastólicas são: hipertensão arterial, evidência de hipertrofia do ventrículo esquerdo e coronariopatia.

Na ausência destas condições, anormalidades diastólicas (definidas como alongamento do tempo de relaxamento isovolumétrico dependente da idade e diminuição da região E/A no fluxo diastólico transmitral) apresentaram frequência de 4,3% e disfunção diastólica de 1,1% na população geral. Em pacientes com mais de 50 anos, as frequências são 4,6% e 1,2 %, respectivamente. Em adição aos fatores citados, a disfunção diastólica está relacionada com índice de massa corpórea, massa gordurosa corpórea aumentada e diabetes mellitus²³.

A mudança das características físicas do ventrículo esquerdo no idoso causa sobrecarga atrial. O aumento da contração atrial é acompanhado de hipertrofia e dilatação dessa câmara, predispondo à fibrilação atrial. As modificações da dinâmica do fluxo diastólico próprias do envelhecimento podem ser avaliadas por meio do Doppler-ecocardiograma que mostra diminuição da onda E, aumento da onda A e inversão da relação E/A²⁵.

A diminuição progressiva da distensibilidade ventricular pode não ser reconhecida por muitos anos (disfunção diastólica subclínica), mas pode evoluir para IC sintomática, com função sistólica preservada. Em geral, essa condição está associada à presença de várias doenças como hipertensão arterial e doença aterosclerótica coronariana.

A síndrome de IC com função sistólica preservada foi descrita por Luchi e col²⁶ em uma série de homens idosos hospitalizados devido à insuficiência cardíaca aguda. Hoje, sabe-se que é mais freqüente em mulheres, obesos e idosos. Também ocorre nos pacientes hipertensos, com hipertrofia miocárdica^{14, 27}. As grandes diferenças (3% a 40%) nas prevalências citadas nos estudos devem-se ao fato de não haver um método único, simples e confiável de se diagnosticar essa condição. Nenhuma evidência clínica ou sinal ao exame físico distingue com segurança os pacientes portadores de IC com função ventricular sistólica preservada daqueles com disfunção sistólica²⁸. Nessa situação a ecocardiografia é o principal meio não invasivo da avaliação anatômica e funcional para estabelecer o diagnóstico diferencial. É possível caracterizar as curvas de velocidade do fluxo mitral durante a diástole, as curvas fluxométricas das veias pulmonares e as velocidades de deslocamento dos anéis mitral e tricúspide. Essas análises permitem distinguir duas constelações de achados anormais correspondentes a dois componentes da disfunção diastólica: o relaxamento anormal e a restrição ao enchimento. O relaxamento anormal traduz o prolongamento da fase de inativação miocárdica (processo ativo), enquanto a restrição ao enchimento é decorrente da redução da complacência ventricular (processo passivo). Este padrão restritivo denota um comprometimento mais grave da função diastólica e, portanto, um prognóstico pior.

Vários fatores interferem com a acurácia desta técnica, sobretudo a idade avançada, a pré e a pós-carga, o aumento da freqüência cardíaca, a fase do ciclo respiratório, a regurgitação valvular, a hipovolemia e a administração de fármacos. Por causa dessas limitações, foi descrito que somente 50% dos pacientes com insuficiência cardíaca e função sistólica preservada apresentam evidências ecocardiográficas inequívocas de disfunção diastólica²⁹.

No estudo de Framingham, a mortalidade anual por IC diastólica (1,3% a 17,5%) foi aproximadamente a metade daquela observada por IC sistólica³⁰. Publicações mais recentes referem que as duas formas de IC apresentam mortalidade semelhante³¹.

A morbidade por IC diastólica é alta e requer frequentes consultas ambulatoriais, hospitalizações e gastos com atenção à saúde³².

A fisiopatologia da IC diastólica não é completamente esclarecida e não há definição aceita universalmente. Exceto para pessoas com evidências de significativa disfunção sistólica, isquemia ou valvulopatia e doenças pulmonares, os sintomas de insuficiência cardíaca congestiva podem ser explicados pela disfunção diastólica. Estes pacientes têm história de hipertensão arterial e, não raro, apresentam hipertrofia de ventrículo esquerdo no ecocardiograma³⁴.

Na ausência de sinais clássicos de IC, a evidência de disfunção diastólica no idoso é difícil de interpretar. Poderia ser considerada funcional ou patológica e sua associação com desfechos clínicos desfavoráveis não está bem definida.

Segundo consenso da Sociedade Européia de Cardiologia (2007)³³, o diagnóstico de IC com fração de ejeção do ventrículo esquerdo normal requer o preenchimento de três critérios:

- Sinais e sintomas de IC:
 - » crepitação pulmonar, edema pulmonar, inchaço nos tornozelos, hepatomegalia, dispnéia de esforço e fadiga.
- Função sistólica do ventrículo esquerdo normal ou levemente alterada:
 - » fração de ejeção do ventrículo esquerdo > 50% , de acordo com estudo de Framingham, associada com o índice de volume sistólico final do ventrículo esquerdo < 97mL/m² ^{34, 35, 36}.
- Evidência de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo:
 - » pode ser obtida de forma invasiva (pressão diastólica final do ventrículo esquerdo >16mmHg ou pressão capilar pulmonar média >12mmHg) ou não invasiva por meio do Doppler-ecocardiograma. O método permite a obtenção do índice E/E' que é a razão entre a

velocidade de fluxo sanguíneo transvalvar mitral e a velocidade de deslocamento do anel mitral, no início da diástole. Os valores podem ser indicativos da disfunção ($E/E' >15$) ou apenas sugestivos ($8 < E/E' < 15$). Ainda assim, a investigação adicional não invasiva inclui medidas ecocardiográficas do índice de massa do ventrículo esquerdo ou índice de volume do átrio esquerdo, evidência eletrocardiográfica de fibrilação atrial e a dosagem de peptídeos natriuréticos.

Peptídeos Natriuréticos

A família dos peptídeos natriuréticos é constituída por Fator Natriurético Atrial (FNA), Peptídeo Natriurético Cerebral ou tipo B (BNP) e o Peptídeo Natriurético tipo C (PNC). Estes peptídeos têm importante papel na homeostase cardiovascular e na modulação do crescimento celular. O RNAm do FNA foi encontrado em muitos tecidos, mas é particularmente abundante nos átrios cardíacos. O BNP foi isolado de homogenados de cérebro, mas também participa na circulação periférica, sua maior concentração ocorrendo no tecido miocárdico. Tanto FNA como o BNP são produzidos, normalmente, pelas células de músculo atrial, de onde são liberados. Sob condições atípicas, como doença estrutural miocárdica, o peptídeo natriurético tipo-B parece ser produzido em maior escala pelos ventrículos³⁷.

A ação dos peptídeos natriuréticos faz parte de um conjunto complexo de sistema neuro-hormonal que incluem os efeitos do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e o sistema nervoso autônomo. Ocorre aumento das concentrações plasmáticas de FNA e BNP em resposta à distensão do tecido atrial e parece que antagonizam os efeitos da angiotensina II no tônus vascular, na secreção de aldosterona, na reabsorção de sódio e no crescimento celular vascular. O PNC, encontrado predominantemente no cérebro e em células endoteliais, tem concentrações no plasma muito baixas³⁸. Por isto, estudam-se mais os peptídeos natriuréticos FNA e BNP, principalmente em doenças cardiovasculares.

A liberação desses peptídeos ocorre como resposta a três diferentes estímulos. Primeiramente, como uma resposta aguda ao estiramento da musculatura miocárdica que resulta em secreção dos peptídeos estocados no átrio. Outro estímulo para a produção dos peptídeos é observado durante escape de mineralocorticóides, sendo denominado como fenômeno “subagudo” e secundário à sobrecarga de volume. Como estimulação crônica, verifica-se a coexistência de reprogramação de genes cardíacos associados com hipertrofia, apresentando importante alteração na síntese, estocagem e liberação ventricular dos peptídeos. Assim sendo, a resposta endócrina do coração à sobrecarga de volume ou pressão pode variar dependendo do estímulo agudo, subagudo ou crônico. A síntese e a produção desses hormônios são também reguladas por uma variedade de neuro-hormônios, citocinas e fatores de crescimento³⁹.

Bioquímica dos Peptídeos Natriuréticos

As características bioquímicas e fisiológicas dos peptídeos estão ilustradas no Quadro III.

Quadro III. Características Bioquímicas e Fisiológicas dos Peptídeos Natriuréticos⁴⁰

Peptídeo	FNA	BNP
Cadeia	28 aminoácidos	32 aminoácidos
Receptor	NPR-A, NPR-C	NPR-A, NPR-C
Precursor	Pré-pró-ANP (151 aa)	Pré-pró-BNP (134 aa)
Pro-hormônio (pro-h)	Pró-ANP (125 aa)	Pró-BNP (108 aa)
Armazenamento do pro-h	Grânulos atriais	Preferencialmente secretado no ventrículo sem armazenamento
Fragmento peptídeo de maior circulação	NT-pró-ANPs, ANP	NT-pró-BNP, BNP
Hormônio biologicamente ativo	ANP	BNP
Meia vida plasmática	3 minutos	21 minutos
Estímulo para liberação	Tensão transmural atrial	Tensão na parede ventricular
Síntese	Átrio cardíaco	Átrio e Ventrículo cardíaco

Determinantes biológicos das concentrações de BNP

Níveis sanguíneos dos peptídeos natriuréticos são afetados por diversos fatores fisiológicos como ritmo cardíaco, idade, exercício e postura corporal.

Drogas, incluindo diuréticos, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), agonistas adrenérgicos, hormônios sexuais e tireoidianos, glicocorticóides e sódio podem modificar os níveis circulantes dos peptídeos⁴¹.

As concentrações séricas do BNP aumentam com a idade e são mais altas em mulheres que homens, na ausência de disfunção cardíaca^{42, 43}. Sugere-se que valores de referência específicos para sexo e idade sejam aplicados para interpretação dos valores do BNP.

No entanto, não está bem estabelecido qual o comportamento dos valores de BNP na população idosa que apresenta comorbidades com potencial efeito no sistema cardiovascular, mas que não apresenta sinais de IC.

Comorbidades que influenciam a interpretação das dosagens do BNP

A presença de obesidade pode interferir nos níveis de BNP devido ao fato do tecido adiposo estar intimamente relacionado aos receptores que participam da degradação dos peptídeos circulantes⁴⁴. Nos obesos ocorre também redução na síntese ou secreção dos peptídeos, sendo recomendado valores de corte mais elevados para o diagnóstico de IC⁴⁵.

A presença de insuficiência renal pode aumentar os valores de BNP, devendo-se adotar valores de corte mais altos para detecção de IC nos renais crônicos em fase avançada. Valores de BNP acima de 200 pg/mL indicariam IC em pacientes com taxa de filtração glomerular estimada < 60 mL/min⁴⁶.

Doença pulmonar concomitante não restringe o uso do BNP para distinguir pacientes com ou sem IC, porém, BNP estará elevado em um terço dos casos de embolia pulmonar. Essa elevação se deve ao aumento da pressão de

ventrículo direito e mau prognóstico ⁴⁷. Nos casos de hipertensão pulmonar crônica os valores de BNP esperados variam entre 100 e 500 pg/mL⁴⁸.

BNP e NT-Pró-BNP

O BNP é sintetizado como pré-pró-BNP principalmente no miocárdio ventricular. No miócito o pré-pró-BNP é clivado por ação enzimática em pró-BNP e liberado na forma ativa BNP e na forma inativa fragmento N terminal do pró-BNP (NT-pró-BNP). Ambos BNP e NT-pró-BNP refletem a gravidade da falência cardíaca mas existem diferenças entre os dois testes quanto à idade e função renal. O BNP é eliminado do plasma pela filtração glomerular, mas principalmente pela degradação por endopeptidases. Em contraste, o NT-pró-BNP é eliminado, possivelmente, apenas pela filtração glomerular. Isso explicaria a forte influência da função renal nas concentrações do NT-pró-BNP. Como ocorre um decréscimo da filtração glomerular com a idade, o valor de corte diagnóstico para o NT-pró-BNP depende da idade. Esta explanação também é válida para o BNP, porém com menor intensidade⁴⁹.

Ambos os peptídeos estão aumentados nos pacientes em programa de tratamento por hemodiálise⁵⁰.

Apesar de todas essas limitações, estudo avaliando a utilidade dos peptídeos na prática clínica mostrou que tanto BNP quanto o NT-pró-BNP são úteis no manejo da IC ⁵¹.

Uso diagnóstico do BNP

Muitos estudos avaliaram o valor da dosagem do BNP para o auxílio diagnóstico da IC em pacientes com dispnéia, como exemplo, estudo medindo o FNA e BNP em pacientes com dispnéia em sala de emergência, mostrou que o BNP plasmático à admissão apresentou maior acurácia que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e o FNA para o diagnóstico de IC⁵². Nesse estudo os autores definiram IC de acordo com achados clínicos, testes convencionais, resposta ao tratamento e medida da fração de ejeção do ventrículo esquerdo por angiografia.

Outro estudo, dosando o BNP em 250 pacientes que se apresentaram à sala de emergência com dispnéia como principal queixa, encontrou uma significativa diferença entre os valores BNP em pacientes com e sem o diagnóstico de IC. O valor de 80pg/mL do BNP foi altamente sensível e específico para o diagnóstico de IC. O valor preditivo negativo do BNP < 80pg/mL foi de 98%, excluindo essa condição⁵³.

Um grande ensaio clínico multicêntrico analisou 1.586 pacientes com dispnéia aguda para testar a capacidade das concentrações do BNP de diferenciar pacientes com IC daqueles com outras causas de falta de ar. Os resultados finais demonstraram que BNP teve boa especificidade e alto valor preditivo negativo para excluir o diagnóstico de IC, com uma área sob a curva ROC (receiver operating characteristic) de 0,91, indicando excelente acurácia do método. Os resultados também mostraram associação entre os níveis plasmáticos de BNP e a gravidade da IC, segundo a classificação funcional da New York Heart Association (NYHA). O mesmo estudo mostrou que uma simples medida de BNP era mais acurada para o diagnóstico de IC que os critérios de Framingham e a escala do National Health and Nutrition Examination⁵⁴.

Assim, a dosagem do BNP pode ser utilizada para excluir o diagnóstico de IC, principalmente se os sintomas e sinais forem duvidosos ou discretos e quando ocorrerem comorbidades associadas, como doença pulmonar ou obesidade⁵⁵. Essas doenças, especialmente, causam dispnéia, dificultando a definição de etiologia cardíaca do sintoma no exame clínico.

Existe correlação positiva entre os níveis de BNP e a pressão final diastólica do ventrículo esquerdo e correlação inversa com a função ventricular esquerda. Estudo mostrou que essas concentrações representariam uma avaliação independente da função ventricular, sem a necessidade de outros testes de maior custo⁵⁶.

O valor de corte dos níveis de BNP recomendado para separar a população com IC daquela sem essa síndrome, inicialmente, foi de 100 pg/mL⁵⁴.

Recentemente foi realizado estudo na população idosa com objetivo de estabelecer intervalos de referência e concentrações limites do BNP e NT-pro-

BNP em relação à tomada de decisão. Foram avaliados 218 idosos normais e 474 com sintomas associados à insuficiência cardíaca. O limite superior do intervalo de referência para idosos saudáveis do BNP foi ≤ 97 pg/mL. O valor de corte para tomada de decisão baseado em mortalidade cardiovascular no seguimento da população com IC foi de aproximadamente 170 pg/mL⁵⁷.

Valores de BNP acima de 400 pg/mL associam-se com manifestações clínicas decorrentes da IC; valores abaixo de 100 pg/mL praticamente afastam a IC como causa dos sintomas. Para valores entre 100 e 400 pg/mL, a clínica e outros métodos terão que ser avaliados para o diagnóstico diferencial⁵⁸.

A dosagem de BNP mostrou ser custo-benéfica, pois o diagnóstico mais rápido dessa síndrome obtido com sua dosagem diminui o tempo para o início da terapêutica, o tempo de hospitalização e o custo do atendimento.

Uma vez diagnosticada a IC, torna-se fundamental caracterizar o tipo e o grau de comprometimento cardíaco. No idoso, muitas cardiopatias, destacando-se a doença arterial coronária e a estenose aórtica valvar, podem evoluir de maneira silenciosa, tornando sua identificação fundamental para uma orientação correta. É recomendado, portanto, solicitar para todos os idosos portadores de IC o estudo Doppler-ecocardiográfico, para auxílio diagnóstico, etiológico, funcional e prognóstico⁵⁹.

Estudos mais recentes têm pesquisado a utilização do BNP como estratificação de risco para doenças cardiovasculares. Em um desses estudos foram avaliados 10 biomarcadores em 3.219 pacientes participantes do Framingham Heart Study: proteína C reativa, BNP, NT-pró-BNP, aldosterona, renina, fibrinogênio, D-dímero, inibidor do plasminogênio ativador tipo 1, homocisteína e razão albumina/creatinina urinária. Após sete anos de observação de eventos cardiovasculares, cinco biomarcadores foram preditores de morte (BNP, PCR, razão albumina/creatinina urinária, homocisteína e renina) e dois marcadores (BNP e razão albumina/creatinina urinária) foram preditores tanto de morte como risco para eventos cardiovasculares⁶⁰.

O NT-pró-BNP também tem sido utilizado para estratificação de risco cardiovascular em pacientes com síndrome coronariana aguda sem elevação

do segmento ST. Verificou-se que, em 1.141 pacientes com troponina T elevada, os maiores valores basais do NT-pró-BNP estavam associados com doença coronariana grave e óbito⁶¹.

Para a abordagem diagnóstica da IC com fração de ejeção do ventrículo esquerdo normal (ICFEVEN), o Consenso Europeu de Cardiologia (2007) recomenda a associação da dosagem do BNP com a razão E/E'. Em conjunto, esses dois marcadores aumentariam a acurácia no diagnóstico, tendo em vista que a área sob a curva ROC cresceu de 83 para 95%³³. Valores elevados de BNP ou NT-pró-BNP não são evidências suficientes para o diagnóstico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção do ventrículo esquerdo normal, necessitando de exame não invasivo adicional.

Para exclusão de ICFEVEN um alto valor preditivo negativo seriam valores menores que 120 pg/mL para o NT-pró-BNP e 100 pg/mL para o BNP. Para o diagnóstico, um alto valor preditivo positivo de NT-pró-BNP seria a partir de 220 pg/mL e 200 pg/mL para o BNP³³. Portanto, peptídeos natriuréticos são recomendados especialmente para exclusão de ICFEVEN, não para diagnóstico. Porém, quando usados para fins diagnósticos devem ser complementados com outra investigação não invasiva³³.

Em resumo, pacientes idosos podem apresentar disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, mesmo na ausência de comorbidades potencialmente agressoras do sistema cardiovascular. No entanto, indivíduos na faixa etária geriátrica, frequentemente, apresentam doenças que comprometem a função ventricular esquerda e sua manifestação mais precoce pode ser a disfunção ventricular diastólica. Em idosos com dispnéia ou intolerância ao exercício físico, o diagnóstico da etiologia cardíaca do sintoma pode ser difícil, recomendando-se a utilização do BNP. Níveis inferiores a 90 ou 100 pg/mL excluiriam o diagnóstico de IC. Porém, não está definido o comportamento dos níveis plasmáticos desse peptídeo, em idosos, na ausência de IC clinicamente manifesta.

Assim sendo, as evidências da literatura permitem formular a hipótese de que em idosos, os níveis plasmáticos do BNP podem estar elevados mesmo na ausência da síndrome clínica de IC.

II. Objetivos

Objetivo Primário

Verificar o comportamento dos valores do BNP em idosos com função sistólica do ventrículo esquerdo preservada.

Objetivos Secundários

1. Associar valores de BNP com variáveis clínicas e Doppler-ecardiográficas.
2. Avaliar desfechos clínicos após 12 meses de seguimento.

III. Casuística e Método

Este estudo prospectivo longitudinal foi realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp, no período de março de 2006 a março de 2007. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp pelo Ofício n ° 207/2006.

Os sujeitos convidados a participar do estudo foram pacientes atendidos pela pesquisadora em ambulatório de convênios do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP.

Todos os pacientes concordaram em colaborar neste estudo após a leitura e assinatura do termo de consentimento informado e esclarecido que lhes foi fornecido.

- Critérios de inclusão:
 - Pacientes de ambos os sexos
 - Idade ≥ 60 anos
- Critérios de exclusão:
 - Fibrilação atrial
 - Hipertensão arterial pulmonar
 - Disfunção sistólica, caracterizada por Fração de ejeção (FE) $<0,50$ obtida pelo método Simpson biplano modificado
 - Disfunções valvares relevantes
 - Anormalidades da cinesia regional do ventrículo esquerdo

Os indivíduos incluídos no estudo foram submetidos, no mesmo dia, à avaliação clínica, Doppler-ecocardiograma e coleta de sangue para posterior investigação laboratorial. Depois desses procedimentos, foram acompanhados ambulatorialmente por período de 12 meses.

Avaliação clínica

Os pacientes foram avaliados pelo pesquisador, em consulta médica, anotando-se as variáveis citadas abaixo.

a) Sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, segundo critérios de Framingham⁶².

- Critérios maiores:

Dispnéia paroxística noturna

Distensão das veias do pescoço

Estertores

Cardiomegalia

Edema agudo de pulmão

Galope de B₃

Refluxo hepatojugular positivo

Perda de peso $\geq 4,5$ Kg no decurso de 5 dias de tratamento

- Critérios menores:

Edema nos membros

Tosse noturna

Dispnéia de esforço

Hepatomegalia

Derrame pleural

Redução da capacidade vital em cerca de 33% do normal

Taquicardia (≥ 120 bpm)

Considerou-se como IC a presença de dois critérios maiores ou um maior e dois menores⁶².

b) Antecedentes pessoais

- Tabagismo, alcoolismo, atividades física, hipertensão arterial, diabetes mellitus, infarto agudo do miocárdio, arritmia, miocardiopatia, doença valvar, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, embolia pulmonar, anemia, doença tireoidiana, doença renal crônica.

- Medicações em uso

Após tabulação das medicações utilizadas pelos pacientes, estas foram classificadas segundo grupos farmacológicos: Betabloqueadores, Tiazídicos, Bloqueadores de canais de cálcio, Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA), Bloqueadores de receptor de angiotensina, Hormônios tireoidiano, Estatinas, Antioxidantes, Biguanidas, Medicações com ação em metabolismo ósseo e Benzodiazepínicos.

c) Antecedentes familiares

- Hipertensão arterial, diabetes mellitus, doença cardíaca.

d) Exame Físico

- Pressão arterial (esfigmomanômetro de coluna de mercúrio e adotando-se o 1º e 5º sons de Korotoff) e pulso de pressão (diferença entre os valores da pressão sistólica e diastólica).
- Frequência cardíaca, correspondente ao número de batimentos cardíacos, pela palpação do pulso radial.
- Peso e estatura

O peso foi aferido com os indivíduos sem sapatos e com roupa leve, sendo o valor expresso em kilogramas.

Utilizou-se balança de precisão de plataforma, da marca Filizola (São Paulo, Brasil), com capacidade de 150 kg com divisões de 100 gramas, calibrada em cada mensuração com peso de 10 kg.

A estatura foi obtida solicitando-se aos indivíduos que se posicionassem sobre a plataforma da balança, de costas para o seu marcador, com os pés unidos, em posição ereta, com o olhar no horizonte. A leitura foi realizada com aproximação para 0,5 cm, quando a haste horizontal da barra vertical da escala da estatura encostou-se à cabeça do indivíduo.

e) Índice de Massa Corporal (IMC)

O IMC foi calculado mediante a fórmula: $\text{Peso (kg)} / \text{Estatura}^2 \text{ (m)}$. Foi interpretado como indicador de eutrofia, quando entre 22 e 27 Kg/m², baixo peso quando menor que 22 Kg/m², sobrepeso quando maior que 27 Kg/m² e obeso quando maior que 30 Kg/m², de acordo com estudos na população idosa^{63, 64}.

Avaliação Doppler-ecocardiográfica

Os exames Doppler-ecocardiográficos foram realizados por dois examinadores especialistas, utilizando os equipamentos Sonnos 2000, da Hewlett Packard ou HDI® 5000 SONOCT, da Philips, ambos dotados de transdutor ultrassônico multifrequencial de 2,0-3,5 MHz e sistema de registro de imagens. Os pacientes permaneceram em decúbito lateral esquerdo, com o membro superior esquerdo ligeiramente fletido sob a cabeça. Uma derivação eletrocardiográfica foi continuamente monitorizada.

As imagens foram obtidas e analisadas seguindo-se as recomendações da American Society of Echocardiography⁶⁵ e o Consenso Canadense de análise de fluxos⁶⁶.

Variáveis morfométricas

Foram consideradas as seguintes dimensões:

- a) Diâmetro do átrio esquerdo (cm): AE.
- b) Diâmetros diastólico e sistólico do VE (cm): VEd e VEs, respectivamente.
- c) Espessura diastólica do septo interventricular e da parede posterior do VE (cm): SIVd e PPd, respectivamente.
- d) Espessura relativa da parede ventricular (ER) = (SIVd+PPd)/VED.
- e) Massa do VE (MVE, g)⁶⁷ = $0,8 \times \{1,04[\text{VED} + \text{SIV} + \text{PP}]^3 - \text{VED}^3\} + 0,6$.
- f) Índice de MVE⁶⁷ (IMVE, g/m²) = MVE/SC, sendo SC, superfície corporal.

O diagnóstico de hipertrofia miocárdica foi efetuado utilizando-se os valores de referência adotados na literatura⁶⁷:

Índice de massa do ventrículo esquerdo < 96g/m² para mulheres e < 116 g/m² para homens.

O diagnóstico de geometria concêntrica do ventrículo esquerdo foi efetuado utilizando-se o valor de referência ER > 0,44⁶⁷.

Variáveis de função sistólica

Foram consideradas as seguintes variáveis:

- a) Fração de ejeção do VE (FE), obtida por meio do ecocardiograma modo M, aplicando-se a fórmula: $(VED^3 - VES^3) / VED^3$ e por meio do método de Simpson biplano modificado (FE_{sp}).
- b) Porcentagem de variação do diâmetro ventricular (%)D) = $[(VED - VES) / VED] \times 100$.
- c) Volume sistólico (VS, mL) = $0,785 \times (VSVE)^2$.
- d) Débito cardíaco (L/min) = FC x VS, onde FC é a frequência cardíaca (bat/min).
- e) Velocidade máxima de excursão sistólica da porção medial do anel mitral: onda S', obtida pelo registro espectral do Doppler tissular do movimento do anel mitral, em sua porção média.

Variáveis de função diastólica

Foram consideradas as seguintes variáveis:

- a) Velocidade máxima de enchimento ventricular rápido (pico da onda E, cm/s): obtida pelo registro espectral do Doppler do fluxo diastólico transmitral.
- b) Velocidade máxima de enchimento tardio, durante a contração atrial (pico da onda A, cm/s): obtida pelo mesmo registro.
- c) Razão E/A.
- d) Tempo de desaceleração da onda E (TDE, ms), correspondente ao intervalo de tempo entre o pico da onda E e a sua extrapolação para a linha de base.
- e) Tempo de relaxamento isovolumétrico do VE (TRIV, ms), correspondente ao período entre o final da ejeção ventricular e o início do fluxo diastólico transvalvar mitral.
- f) Velocidade máxima do movimento anular mitral, na fase de enchimento ventricular rápido (pico da onda E', cm/s): obtida pelo registro espectral do Doppler tissular do movimento do anel mitral, em sua porção média.
- g) Velocidade máxima do movimento anular mitral, durante a contração atrial (pico da onda A', cm/s): obtida pelo mesmo registro.
- h) Razão E' / A'.

- i) Razão E/E'.
- j) Volume do AE (mL)⁶⁷ (AEV)= $(4/3 \pi) / (L/2)(D_1/2)(D_2/2)$, onde L é o eixo maior e D₁ e D₂ são os eixos ortogonais menores.
- k) Volume do AE normalizado pela superfície corporal (AEVc): AEvol/BSA, onde AEvol é o volume do átrio esquerdo e BSA é a superfície corporal.
- l) Pós-carga (g/cm²): $\{[(PAS \times VES) / 4hs (1+hs/VES)]\} \times 1,36$ onde PAS é pressão arterial sistólica, hs é a espessura sistólica média do SIV e da PP e 1,36 é a constante de transformação da unidade de medida para g/cm².

Para a exclusão do diagnóstico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal foi utilizado o Consenso da Sociedade Européia de Cardiologia de 2007³³:

- a) FE >50%.
- b) Índice volume diastólico final do ventrículo esquerdo: LVEDVI: <97mL/m².
- c) Índice do volume do átrio esquerdo: AEvC < 29 mL/m² e ausência de fibrilação atrial.
- d) Índice de massa do ventrículo esquerdo < 96g/m² para mulheres e < 116 g/m² para homens.
- e) S > 6,5 cm/s.
- f) E/E' < 8.

A ausência de disfunção diastólica foi definida segundo os critérios estabelecidos por Lester et al⁶⁸. Resumidamente:

- a) Valores de E/A entre 0,9 e 1,5.
- b) TDE entre 120 - 240 ms.
- c) E' ≥ 10 cm/s.
- d) E/E' entre 1e 14.
- e) Volume normalizado do AE < 29 mL/m² .

Avaliação laboratorial

Amostras de sangue para análise do peptídeo natriurético tipo B foram coletadas no momento da realização do ecocardiograma. Foram obtidos quatro mLs de sangue em tubo com EDTA, sendo separado o plasma. A amostra foi armazenada em freezer a -20°C por um período de até seis meses, segundo instruções do fabricante.

As concentrações plasmáticas do peptídeo foram determinadas em equipamento automatizado por metodologia de ensaio enzimático por micro partículas (MEIA) desenvolvido no analisador AxSYM (ABBOTT)^R, com resultado expresso em pg/mL.

Para a análise bioquímica do sangue e do hormônio estimulador da tireóide, as amostras foram obtidas com jejum de 12 a 14 horas. Coletou-se o volume de quatro mLs de sangue em tubo seco com gel para determinação de creatinina sérica, glicemia, colesterol total e frações e triglicérides no equipamento Vitros, metodologia de Química Seca (Johnson e Johnson)^R. A dosagem do hormônio estimulador da tireóide (TSH) foi realizada em equipamento automatizado com metodologia de quimiluminescência da marca DPC, modelo IMULLITE 2.000.

Para a avaliação da função renal foi obtida estimativa da filtração glomerular pela equação de Crockcoft Gault ($\text{FG mL/min: } (140 - \text{idade}) \times \text{peso} \times (0,85 \text{ se mulher}) / 72 \times \text{creatinina sérica}$)⁶⁹.

Foram classificados como presença de disfunção renal os pacientes que apresentaram valor da equação $< 60\text{mL/min}$, de acordo com a classificação das Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica de 2004^{70,71}.

Quanto ao perfil lipídico, foram considerados portadores de dislipidemia os pacientes que apresentaram dados laboratoriais segundo a IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemia de 2007⁷²:

1. Hipercolesterolemia isolada com LDL colesterol $\geq 160 \text{ mg/dL}$.
2. Hipertrigliceridemia isolada com elevação do TG $\geq 150 \text{ mg/dL}$.

3. Hiperlipidemia mista com LDL colesterol ≥ 160 mg/dL e triglicérides ≥ 150 mg/dL.
4. HDL colesterol baixo com HDL-C < 40 mg/dL, no sexo masculino e < 50 mg/dL, no sexo feminino.

Desfechos clínicos

Após 12 meses de seguimento ambulatorial foram considerados os seguintes desfechos clínicos: morte de qualquer causa e internação de causa cardiovascular.

Foram consideradas como internação de causa cardiovascular as seguintes ocorrências, de acordo com a Classificação Internacional de Doenças, 10^o Revisão.

1. Doença coronariana
2. Infarto agudo do miocárdio
3. Insuficiência cardíaca
4. Doença valvular cardíaca
5. Doença hipertensiva
6. Doença cerebrovascular
7. Doença da aorta ou artérias periféricas
8. Embolia pulmonar
9. Trombose venosa
10. Febre reumática e doença reumática do coração

Análise estatística

Para o cálculo do tamanho amostral utilizou-se o programa SigmaStat com as seguintes informações:

- Distribuição dos valores do BNP, definição da mediana.
- Relevância clínica: diferença de massa do VE entre dois sub-grupos (acima e abaixo da mediana dos valores de BNP)= 14 g/m^2 .
- Poder do teste= 80% e alfa= 5%.

- Tamanho da amostra: 68 indivíduos.

As características da população estudada foram expressas em média $\pm$ desvio padrão ou proporções e os valores de BNP em média, mediana e percentil.

Foram analisadas as medianas do BNP na ausência e na presença de disfunção diastólica pelo teste de Mann-Whitney.

Os valores de BNP foram transformados por função logarítmica para a obtenção de distribuição normal dos dados.

A tendência entre BNP e variáveis clínicas e laboratoriais (incluindo o Doppler-ecocardiograma) foram inicialmente determinados pelo Coeficiente de Correlação de Pearson.

Considerando a relação do BNP com o gênero foi utilizada a análise de variância com a aplicação do teste F e teste de Tukey para comparações múltiplas e o teste de Mann-Whitney.

Foi utilizado o teste do χ^2 para verificar as seguintes associações:

- Presença de comorbidades e disfunção diastólica.
- Volume normalizado do átrio esquerdo aumentado e disfunção renal.

A variável BNP foi categorizada considerando as faixas <100, 100-200 e >200 pg/mL, formando assim, categorias ordinais. Esta classificação foi fundamentada no critério diagnóstico da IC com fração de ejeção do ventrículo esquerdo normal proposta pela Sociedade Européia de Cardiologia³³.

Foram categorizadas também as variáveis:

- Índice de massa corpórea (IMC, kg/m²): ≤ 22 , >22 e <27 , ≥ 27 .
- Disfunção diastólica pelos padrões ecocardiográficos: presente ou ausente.
- Disfunção renal: presente ou ausente.
- Concentricidade do VE: presente ou ausente.
- Hipertrofia miocárdica (HVE): presente ou ausente.
- Volume normalizado do átrio esquerdo aumentado ($\geq 29\text{mL/m}^2$) presente ou ausente.

Desse modo, inicialmente foram feitas tabelas de contingência do BNP codificado com as variáveis do ecocardiograma e clínicas para verificar uma associação entre elas aplicando o teste do χ^2 .

Para verificar as variáveis clínicas e ecocardiográficas que influenciaram no valor do BNP, foi utilizado um modelo logístico com resposta multinomial e logits acumulados, por ser a variável BNP categorizada ordinal. Para isto, foi testado um modelo de chances proporcionais considerando as seguintes variáveis:

- Volume do átrio esquerdo normalizado.
- Padrão de geometria concêntrica do VE.
- Disfunção diastólica pelos padrões ecocardiográficos.
- Presença de hipertrofia miocárdica.
- Índice de massa corpórea codificado para o idoso.
- Presença de disfunção renal.

Também foi aplicada regressão logística univariada, quanto à disfunção diastólica presente ou ausente e a variável quantitativa BNP em escala logarítmica.

A curva ROC foi traçada para a avaliação do BNP no diagnóstico da disfunção diastólica. Também foi avaliado o desempenho do peptídeo para o diagnóstico da disfunção diastólica na presença e ausência de disfunção renal.

IV. Resultados

Foram incluídos neste estudo 76 idosos que foram submetidos a avaliação clínica e Doppler-ecocardiográfica e não apresentavam critérios para o diagnóstico de IC diastólica. A casuística foi composta por 54 indivíduos (71,1%) do sexo feminino e 22 (28,9%) do sexo masculino, com média de idade de 69,58 anos. Quanto à raça, 69 (90,7 %) indivíduos eram brancos, quatro negros (5,3%) e três amarelos (3,9%). As características demográficas dessa casuística estão apresentadas nas figuras 1 e 2.

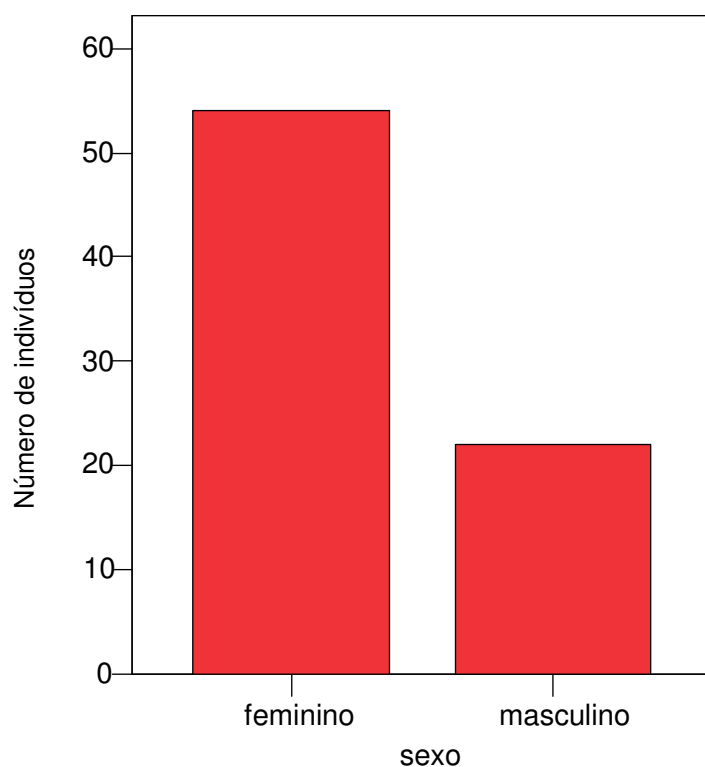


Figura 1. Distribuição da população estudada segundo sexo.

A figura 2 apresenta a distribuição da população estudada segundo a idade. A média de idade da população estudada foi 69,58 anos, com amplitude de variação entre 60 e 87 anos.

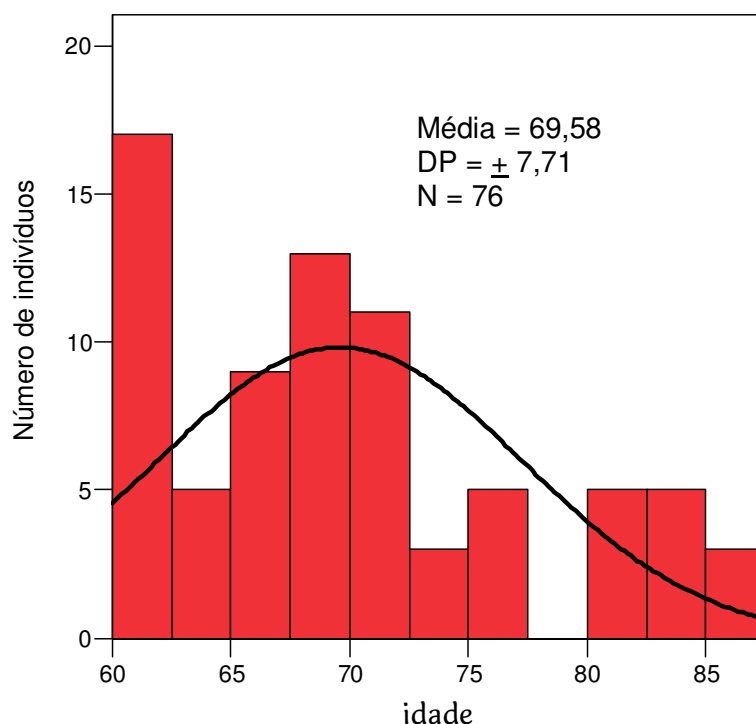


Figura 2. Distribuição da população estudada segundo idade.

A tabela 1 apresenta as freqüências das morbidades presentes na população do estudo. O perfil de morbidade dessa população mostrou que a hipertensão arterial e a obesidade predominam, seguindo-se a dislipidemia e a disfunção renal.

Tabela 1. Morbidades da população estudada.

Morbidades	Freqüência
Hipertensão arterial	46 (60,5%)
Obesidade (IMC $\geq 27\text{kg/m}^2$)	46 (60,5%)
Dislipidemia	31 (40,8%)
Disfunção renal (FG $< 60\text{mL/min}$)	30 (39,5%)
Hipotireoidismo	19 (25,0%)
Diabetes mellitus	10 (13,2%)

A tabela 2 demonstra o número de morbidades presente por paciente onde pode ser observado que a maioria dos pacientes (38,16%)

apresentava três morbidades, seguido por duas morbidades (28,95%).

Tabela 2. Número de morbidades por paciente.

Morbidades	Frequência
0	3 (3,94%)
1	13 (17,10%)
2	22 (28,95%)
3	29 (38,16%)
4	7 (9,21%)
5	2 (2,64%)

A tabela 3 apresenta as medicações utilizadas pelos pacientes do estudo, onde pode ser observado que as medicações mais comumente usadas eram os diuréticos tiazídicos, seguidos pelos IECA e estatinas.

Tabela 3. Medicações utilizadas pelos pacientes do estudo.

Medicações	Frequência
Tiazídicos	32 (42,1%)
IECA	23 (30,3%)
Estatina	23 (30,3%)
Antioxidante	14 (18,4%)
Ação em metabolismo ósseo	12 (15,8%)
Betabloqueador	10 (13,2%)
Biguanida	8 (10,5%)
Hormônio Tireoidiano	8 (10,5%)
Bloqueador receptor angiotensina	7 (9,2)
Benzodiazepínico	7 (9,2%)
Bloqueador de canais de Ca ⁺⁺	4 (5,3%)

A figura 3 apresenta as concentrações plasmáticas do BNP, sendo observada média de 129,90 pg/mL, com amplitude variando de 9,82 a 951,3 pg/mL, apresentando distribuição não normal.

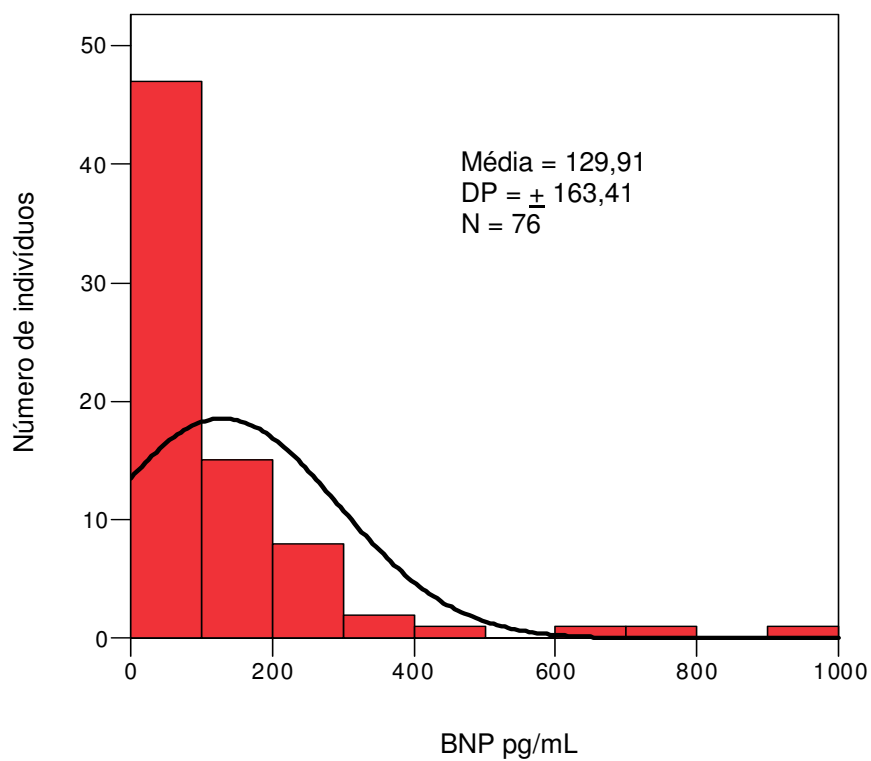


Figura 3. Distribuição dos valores de BNP em pg/mL.

A figura 4 apresenta os valores de BNP transformados em escala logarítmica proporcionando distribuição normal dos dados.

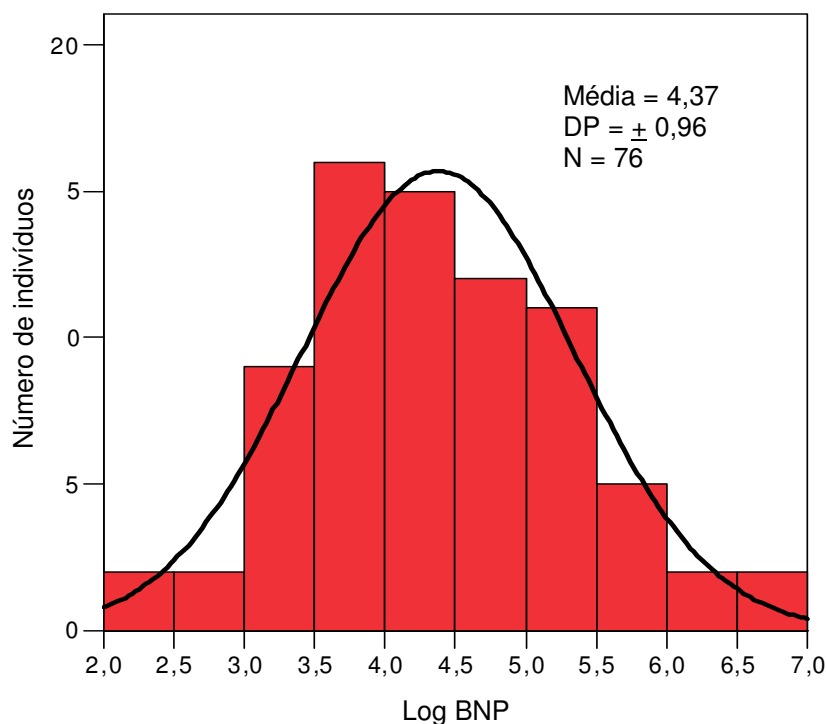


Figura 4. Distribuição dos valores do BNP em escala logarítmica.

A tabela 4 apresenta correlação entre BNP e idade, onde se observou correlação estatisticamente significativa.

Tabela 4. Correlação entre valores de BNP transformados em escala logarítmica e idade.

Variável	N	Pearson	Valor de p
Idade	76	0,280	0,01

Não houve associação entre BNP e o gênero ($p=0,42$, teste de Tukey).

A tabela 5 apresenta os valores de BNP expressos em mediana e em percentil 25 e 75 na população estudada e distribuída segundo sexo. Não foi observada diferença estatística entre os sexos ($p=0,49$).

Tabela 5. Valores de BNP (pg/mL) na casuística e segundo sexo.

Variável	População total N = 76	Sexo masculino N = 22	Sexo feminino N = 54	Valor de p
BNP	74,32 (39,2-157,7)*	69,41 (36,6-130,2)**	77,5 (39,6-181)**	0,49

*Dados expressos em mediana (percentil 25 e 75).

** Análise pelo teste de Mann-Whitney.

Os achados ecocardiográficos encontrados na população do estudo estão descritos na tabela 6 onde se observa a presença de disfunção diastólica em 73,6% dos pacientes e aumento do átrio esquerdo em 28,9%.

Tabela 6. Achados ecocardiográficos da população estudada.

Achados	N	Frequência
Disfunção diastólica	76	56 (73,6%)
AEVc	76	22 (28,9%)
Geometria concêntrica do VE	75*	17 (22,6%)
HVE	75*	17 (22,6%)

*Em um paciente do estudo a imagem ecocardiográfica não permitiu realização de medidas dos volumes ventriculares.

AEVc: Volume normalizado do átrio esquerdo ≥ 29 mL/m²

HVE: Hipertrofia miocárdica

Foi avaliada a associação entre a presença de comorbidades e disfunção diastólica pelo teste do χ^2 , não sendo observada associação estatisticamente significativa.

Na associação entre volume do átrio esquerdo aumentado (≥ 29 mL/m²) e disfunção renal pelo teste do χ^2 observou-se significância estatística (p=0,008).

A tabela 7 apresenta os valores de BNP expressos em mediana e em percentil 25 e 75 na população estudada e distribuída segundo presença ou ausência da disfunção diastólica. Foi observada diferença estatística entre os grupos (p=0,001).

Tabela 7. Valores de BNP (pg/mL) segundo disfunção diastólica.

Variável	Presença de disfunção diastólica* N = 57	Ausência de disfunção diastólica* N = 19	Valor de p
BNP	90,33 (46,4 -183,3)**	37,29 (27,4 – 76,3)**	0,001

*Análise pelo teste de Mann-Whitney.

**Dados expressos em mediana (percentil 25 e 75).

Na avaliação das correlações entre BNP e variáveis ecocardiográficas e clínicas foram introduzidas no modelo de regressão logística as variáveis associadas com o BNP, com probabilidade de até 0,20 na análise exploratória.

A tabela 8 apresenta as correlações entre variáveis ecocardiográficas e valores de BNP. As correlações estatisticamente significantes com o peptídeo foram os diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo, a pós-carga e a massa do ventrículo esquerdo normalizada para superfície corpórea.

Tabela 8. Correlações entre valores de BNP transformados em escala logarítmica e variáveis ecocardiográficas.

Variável	N	Pearson	Valor de p
AEVc	76	0,218	0,058
%D	75	-0,178	0,125
VEd (cm)	75	0,230	0,047*
VEs (cm)	75	0,231	0,046*
FE	75	-0,191	0,100
MVE (g)	75	0,163	0,160
Pós-carga (g/cm ²)	75	0,321	0,005*
MVE/BSA (g/m ²)	75	0,287	0,013*

AEVc: volume do átrio esquerdo normalizado para superfície corporal; %D: porcentagem de variação do diâmetro ventricular; VEd e VEs: diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo, respectivamente; FE: fração de ejeção pela fórmula do cubo; MVE: massa do ventrículo esquerdo; MVE/BSA: massa do ventrículo esquerdo normalizada para superfície corporal.

A tabela 9 apresenta as correlações entre BNP e variáveis clínicas, onde se observa correlação estatisticamente significativa e inversa com superfície corporal e estimativa da filtração glomerular.

Tabela 9. Correlações entre valores de BNP transformados em escala logarítmica e variáveis clínicas.

Variável	N	Pearson	Valor de p
BSA	76	-0,271	0,017*
Pulso de pressão	76	0,154	0,183
FG	76	-0,292	0,010*

BSA: superfície corporal; Pulso de pressão: diferença entre pressão arterial sistólica e diastólica; FG: estimativa da filtração glomerular.

A tabela 10 apresenta as correlações entre BNP e variáveis ecocardiográficas no sexo masculino mostrando correlações estatisticamente significantes e inversas do peptídeo com a fração de ejeção pela fórmula do cubo e porcentagem de variação do diâmetro ventricular e correlação positiva com diâmetro sistólico do VE e pós-carga.

Tabela 10. Correlações entre valores de BNP transformados em escala logarítmica e variáveis ecocardiográficas no sexo masculino.

Variável	N	Pearson	Valor de p
%D	22	-0,543	0,009*
FE	22	- 0,565	0,0062*
VEd (cm)	21	0,35	0,166
VEs (cm)	22	0,537	0,001*
Pós-carga (g/cm ²)	22	0,431	0,045*
A' (cm/s)	21	0,332	0,140

%D: porcentagem de variação do diâmetro ventricular, FE: fração de ejeção pela fórmula do cubo; VEd e VEs: diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo respectivamente, ; A': velocidade máxima do movimento anular mitral, durante contração atrial.

A tabela 11 apresenta as correlações entre BNP e variáveis clínicas no sexo masculino onde se observou correlação estatisticamente significativa e inversa com a pressão arterial sistólica.

Tabela 11. Correlações entre valores de BNP transformados em escala logarítmica e variáveis clínicas no sexo masculino.

Variável	N	Pearson	Valor de p
IMC	22	-0,289	0,191
PAS	22	-0,551	0,007*
PAD	22	-0,395	0,068
Pulso de pressão	22	-0,341	0,120
FG	22	-0,368	0,091

IMC: índice de massa corpórea; PAS e PAD: pressão arterial sistólica e diastólica respectivamente; Pulso de pressão: diferença entre pressão arterial sistólica e diastólica; FG: estimativa da filtração glomerular.

A tabela 12 apresenta as correlações entre BNP e variáveis ecocardiográficas no sexo feminino verificando-se correlações estatisticamente significantes do peptídeo com a pós-carga e massa do ventrículo esquerdo normalizada para superfície corporal.

Tabela 12. Correlações entre valores de BNP transformados em escala logarítmica e variáveis ecocardiográficas no sexo feminino.

Variável	N	Pearson	Valor de p
AEVc	54	0,217	0,114
VE _d (cm)	53	0,254	0,065
VE _s (cm)	53	0,188	0,176
Pós-carga (g/cm ²)	53	0,290	0,035*
MVE/BSA (g/m ²)	53	0,362	0,008*

AEVc: volume do átrio esquerdo normalizado para superfície corporal; VE_d e VE_s: diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo, respectivamente; MVE/BSA: massa do ventrículo esquerdo normalizada para superfície corporal.

A tabela 13 apresenta as correlações entre BNP e variáveis clínicas no sexo feminino onde podem ser observadas correlações estatisticamente significantes e invertidas do peptídeo com superfície corpórea e estimativa da filtração glomerular, e correlação positiva com o pulso de pressão arterial.

Tabela 13. Correlações entre BNP transformado em escala logarítmica e variáveis clínicas no sexo feminino.

Variável	N	Pearson	Valor de p
BSA	54	-0,304	0,025*
PAS	54	0,259	0,058
Pulso de pressão	54	0,290	0,033*
FC	54	-0,241	0,078
FG	54	-0,270	0,047*

BSA: superfície corporal; PAS: pressão arterial sistólica; Pulso de pressão: diferença entre pressão arterial sistólica e diastólica; FC: frequência cardíaca; FG: estimativa da filtração glomerular.

A tabela 14 apresenta regressão logística multivariada dos níveis de BNP e algumas variáveis clínicas e ecocardiográficas, observando-se associação estatisticamente significativa com a presença de disfunção renal.

Tabela 14. Associação entre os níveis de BNP e variáveis ecocardiográficas e clínicas.

BNP	Índice de massa corpórea (g/m ²)			Concentricidad e do VE		Disfunção diastólica		Hipertrofia do VE		AEVc ≥ 29mL/m ²		Disfunção renal	
	< 22	22-27	>27	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim
<100	2	18	27	34	12	16	31	39	7	27	20	33	14
100-200	3	2	10	11	4	2	13	10	5	7	8	9	6
>200	0	5	9	13	1	1	13	9	5	4	10	4	10
p	p= 0,098			p= 0,306		p= 0,063		p= 0,150		p= 0,158		p= 0,019	

AEVc: volume do átrio esquerdo normalizado; VE: ventrículo esquerdo

Considerando a variável BNP categorizada em escala ordinal, foi ajustado modelo logístico multinomial com logits acumulados de chances proporcionais. O ajuste do modelo está apresentado na tabela 15.

Tabela 15. Ajuste de modelo de regressão logística da variável BNP em escala ordinal em função da disfunção renal e volume do átrio esquerdo normalizado (AEVc).

Variáveis	Categorias	OR (IC 95%)
Disfunção Renal	Presente/ausente	2,622 (1,002 - 6,863)
AEVc ≥ 29 mL/m ²	Presente/ausente	2,917 (1,067 - 7,973)

AEVc: volume do átrio esquerdo normalizado.

De acordo com o modelo ajustado de BNP em escala ordinal, o modelo de chances proporcionais foi aceito ($p=0,686$). Isto significa que no caso de disfunção renal, o risco do paciente estar em qualquer categoria de classificação de BNP e passar para a categoria seguinte é o mesmo ($OR=2,622$). O mesmo raciocínio pode ser aplicado para a variável AEVc, com $OR= 2,917$.

O mesmo tipo de modelo foi ajustado considerando as comorbidades (Diabetes mellitus, Hipertensão arterial, Doença tireoideana e Dislipidemia) e as medicações usadas pelos pacientes.

O modelo de chances proporcionais também foi aceito ($p=0,906$ para comorbidades e $p=0,126$ para medicações), porém não foram encontrados efeitos significativos para variação do BNP.

A Regressão Logística Univariada associando a disfunção diastólica com o nível de BNP transformado em escala logarítmica mostrou que a elevação do BNP aumentou o risco de disfunção diastólica ($OR: 2,78$; $IC\ 95\%: 1,36-5,68$, $p= 0,004$). Isto é, para cada unidade (em escala logarítmica) de acréscimo no nível de BNP, existe chance 2,78 vezes maior de apresentar disfunção diastólica no ecocardiograma.

A figura 5 apresenta a curva ROC como instrumento de avaliação do desempenho do BNP no diagnóstico da disfunção diastólica. Observa-se área sob a curva de 0,75, sensibilidade de 67% e especificidade de 68%% com valor de corte do peptídeo em torno de 60 pg/mL.

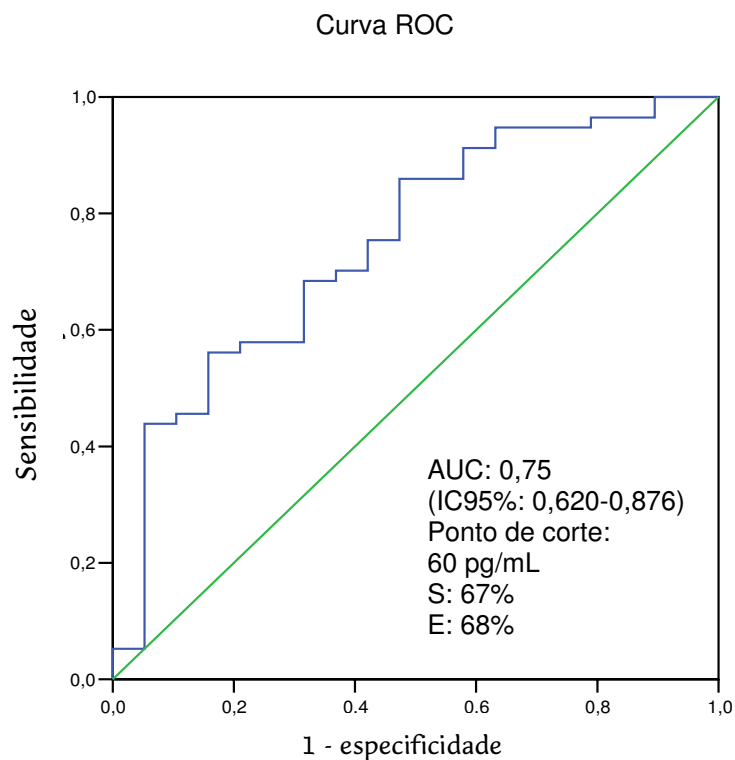


Figura 5. Curva ROC BNP e disfunção diastólica.

A figura 6 apresenta a curva ROC para avaliação do desempenho do BNP no diagnóstico da disfunção diastólica na presença de disfunção renal. Observa-se área sob a curva de 0,88; sensibilidade e especificidade de 67% e valor de corte do peptídeo em torno de 78pg/mL.

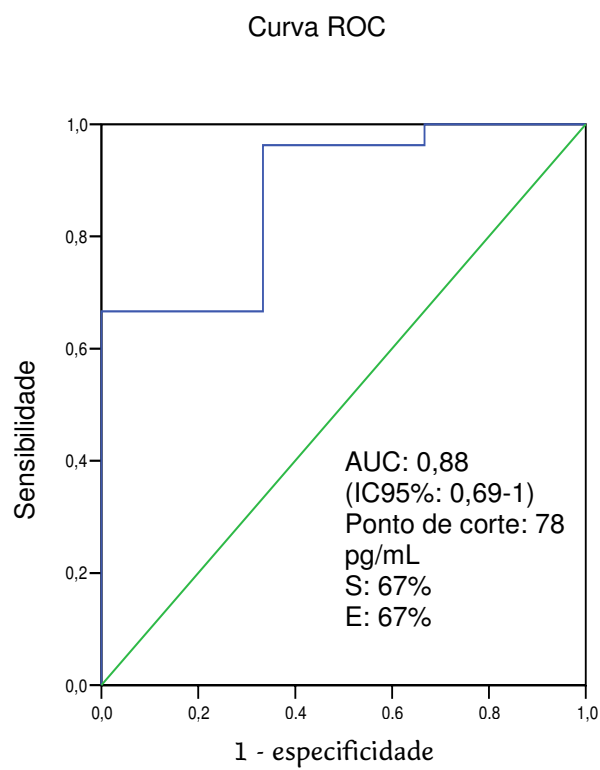


Figura 6. Curva ROC BNP e disfunção diastólica na presença de disfunção renal.

A figura 7 apresenta a curva ROC para avaliação do desempenho do BNP no diagnóstico da disfunção diastólica na ausência de disfunção renal. Observa-se área sob a curva de 0,66, sensibilidade de 60%, especificidade de 56% e valor de corte do peptídeo em torno de 50pg/mL.

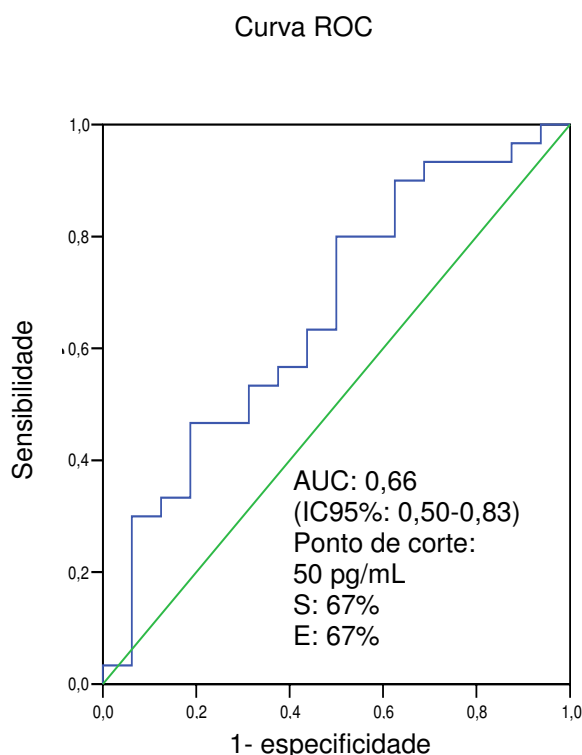


Figura 7. Curva ROC BNP e disfunção diastólica na ausência de disfunção renal.

Quanto aos desfechos clínicos em 12 meses foram observadas três internações por causa cardiovascular:

1. Paciente do sexo masculino de 80 anos, portador de diabetes mellitus, hipertensão arterial, hipotireoidismo e disfunção renal apresentou quadro de obstrução arterial periférica. Concentração de BNP: 82,16 pg/mL.
2. Paciente do sexo feminino, 71 anos, portadora de disfunção renal, apresentou quadro de trombose venosa profunda. Concentração de BNP: 61 pg/mL.
3. Paciente do sexo masculino, 67 anos, portador de dislipidemia, foi diagnosticado como portador de dilatação da aorta com trombo mural. Concentração de BNP: 37,29 pg/mL.

Não houve óbitos no período de avaliação dos desfechos.

V. Discussão

O presente estudo teve como objetivo verificar o comportamento dos valores do BNP em idosos com função sistólica preservada. Também foi proposto associar os valores de BNP com variáveis clínicas e Doppler-ecocardiográficas e avaliar os desfechos clínicos após 12 meses de seguimento.

Foi marcante a frequência do diagnóstico de hipertensão arterial e obesidade presentes em mais da metade da casuística. Estudo brasileiro avaliando a prevalência de HA e excesso de peso em população urbana de Fortaleza descreveu prevalência de 47,3% e 50,4% respectivamente, na faixa etária entre 60 e 86 anos. As diferenças entre esses valores e os observados no presente estudo foram consideradas pequenas, tendo em vista as potenciais fontes de discrepâncias entre as duas casuísticas. Naquele estudo foi relacionada população de baixa renda residente em conjunto habitacional em área metropolitana de uma capital de estado, na região nordeste do Brasil⁷³. Neste estudo, avaliamos população que, voluntariamente, procurou serviço de saúde, por meio de convênio médico e em região do interior do estado de São Paulo.

Em nosso meio, um estudo observacional de população urbana, com idade média de 57 anos, mostrou frequência de 49% de hipertensão arterial e 66% de excesso de peso ($IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$)⁷⁴. Nessa mesma casuística, composta por 332 pessoas, a frequência de diabetes mellitus foi de 20,2%.

O número de morbidades por paciente variou de zero a cinco, sendo que três morbidades foi o mais frequente na casuística. Estudo realizado na cidade de São Paulo com 1.667 indivíduos com 65 anos ou mais encontrou maior frequência no número de morbidades (32,5%) para os indivíduos que apresentavam entre três e quatro doenças⁷⁵.

Portanto, parece razoável afirmar que os indivíduos incluídos no presente estudo refletiam as características clínicas da população nessa faixa etária em nosso meio.

Estas características, além da senescência cardíaca, contribuem para o aparecimento das doenças cardiovasculares que podem evoluir para o quadro de insuficiência cardíaca.

O diagnóstico clínico da IC baseia-se em critérios clássicos aplicáveis em qualquer faixa etária, porém, na população idosa, sintomas e apresentações atípicas são comuns⁷⁶. Além disso, um dos sintomas mais frequentes de insuficiência cardíaca, a intolerância ao esforço físico, frequentemente ocorre no envelhecimento, mesmo na ausência de outros critérios de IC.

A contribuição do BNP para a definição da etiologia cardíaca dos casos de dispnéia aguda tem sido amplamente validada, porém, quando a função sistólica está preservada, especialmente nos idosos, o papel do peptídeo ainda não está bem estabelecido⁷⁷. Além disso, existe controvérsia quanto à distribuição dos níveis de BNP em pacientes idosos na ausência de critérios clínicos para o diagnóstico da IC e com fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada ao ecocardiograma.

No presente estudo, a casuística estudada foi composta por indivíduos sem critérios clínicos e Doppler-ecocardiográficos para o diagnóstico da IC. A distribuição dos níveis plasmáticos do BNP foi nitidamente não normal, exigindo a transformação logarítmica dos valores absolutos. Essa característica foi relatada por outros autores que avaliaram casuísticas distintas desta pesquisa, sugerindo que esse é o comportamento do marcador, independente da idade⁷⁸.

A concentração média do peptídeo encontrada nesta casuística foi de 129,90 pg/mL, sendo este valor maior que o referido na literatura para idosos com função sistólica preservada^{76, 57}. Possivelmente, a grande frequência de disfunção diastólica na casuística contribuiu para essa discrepância, pois a presença dessa condição está associada com aumentos nas concentrações do BNP. Estudo populacional que observou a concentração média do peptídeo na presença e ausência da disfunção diastólica encontrou concentração média de 286 ± 31 pg/mL quando a condição estava presente, enquanto que o grupo sem disfunção apresentou média de 33 ± 3 pg/mL¹⁰⁸.

Alguns autores utilizaram a mediana e percentil para expressar as concentrações do BNP nas casuísticas estudadas. Como exemplo, em idosos de 65 anos ou mais, com função cardíaca normal, a mediana e os respectivos percentil

25 e 75 foram 60 pg/mL (25 - 90 pg/mL), enquanto que no grupo com disfunção diastólica leve foi de aproximadamente 80pg/mL (40 - 100 pg/mL). No grupo com disfunção diastólica moderada ou grave, a mediana encontrada foi 100 pg/mL (80 - 400 pg/mL)⁸².

No presente estudo foi observado, na ausência de insuficiência cardíaca, concentrações do peptídeo com mediana de 37,29 pg/mL e variação interquartílica de 27,4 - 76,3 pg/mL, enquanto que na presença de disfunção diastólica a mediana das concentrações do BNP foi 90,33 pg/mL e variação interquartílica de 46,4 -183,3 pg/mL. Assim sendo, podemos considerar que as concentrações do peptídeo encontradas nessa casuística estão de acordo com as observadas por outros autores.

Corroborando a literatura, encontramos correlação entre o aumento da idade e os níveis de BNP. Essa associação positiva com a idade pode ocorrer devido ao declínio das funções renal e cardíaca, típicos da senescência e redução da degradação dos peptídeos ^{79,80}. Outro fator que contribui para o aumento das concentrações do peptídeo com a idade é o desenvolvimento de resistência à ação dos peptídeos nos órgãos alvo, como exemplo nos rins, levando a uma resposta exacerbada do coração na produção do peptídeo⁸¹. Além disso, as alterações cardíacas comuns nos idosos como aumento do átrio esquerdo, aumento da pós-carga e presença de disfunção diastólica podem exercer algum papel no comportamento dos níveis plasmáticos do BNP⁴⁹.

Não encontramos diferenças nos valores de BNP associadas ao gênero, contrariando resultados de outros autores que referiram valores maiores em mulheres que em homens^{82, 83, 42}.

Estudo de base populacional em indivíduos com mais de 44 anos e sem doença cardiovascular mostrou valores de BNP mais altos no sexo feminino. Essa associação poderia estar relacionada com níveis de estrógeno, uma vez que foram observados níveis mais altos do peptídeo em mulheres que realizavam terapia de reposição hormonal⁴². Outro estudo sugeriu que existiria uma correlação inversa entre níveis de testosterona livre e BNP, justificando assim as diferenças dos níveis do peptídeo entre os gêneros⁸³.

Entretanto, em estudo multicêntrico que avaliou 1.586 indivíduos com idade média de 64 anos não foram observadas diferenças entre os sexos nos valores do BNP⁸⁴.

Assim sendo, considerando que a casuística do presente estudo apresentou idade média de 69,58 anos e as mulheres não faziam uso de terapia de reposição hormonal, parece razoável não encontrarmos diferenças nos valores do BNP entre os sexos. Porém, foram verificadas diferenças associadas ao gênero nas correlações do peptídeo com variáveis ecocardiográficas e clínicas.

Os medicamentos regularmente utilizados pelos pacientes desta casuística não mostraram correlação com os níveis de BNP. Estudo recente com extensa revisão da literatura verificando fatores interferentes nas concentrações de BNP e NT-pró-BNP de 1989 a 2005 descreveu associação negativa ou ausência de associação entre drogas terapêuticas e os peptídeos⁸⁵. Drogas como amiodarona⁸⁶, atenolol⁸⁷, enalapril⁸⁸ e valsartan⁸⁹ foram associadas com decréscimo nos valores do peptídeo em alguns estudos. Porém, outro estudo não encontrou mudanças nas concentrações do BNP após uso de betabloqueadores⁹⁰.

Na casuística do presente estudo, nenhum paciente fazia uso de amiodarona, porém 10 pacientes eram tratados com betabloqueador, 23 com IECA e sete recebiam bloqueador do receptor da angiotensina. Provavelmente, o pequeno número de pacientes que fazia uso de drogas específicas não permitiu uma avaliação adequada da associação entre o peptídeo e drogas terapêuticas.

Quanto às comorbidades, diabetes mellitus, dislipidemia, doença tireoidiana e hipertensão arterial não se correlacionaram estatisticamente com os níveis de BNP. Embora a presença de hipertensão arterial não tenha se correlacionado com o peptídeo, observamos correlação estatisticamente significativa do BNP com a pressão arterial sistólica no sexo masculino e o pulso de pressão arterial no sexo feminino, além da correlação com a pós-carga em ambos os sexos. Vários estudos mostraram associação positiva entre hipertensão arterial e BNP^{91,92,93}.

A hipertensão arterial é uma das principais causas de dano miocárdico, sendo a hipertrofia seu marcador mais relevante. Assim, hipertensão

arterial, principalmente na presença de HVE, está associada a algum grau de disfunção miocárdica, ainda que na ausência de IC manifestada.

Dados de literatura demonstraram a utilidade do BNP na população hipertensa como estratégia diagnóstica em casos de dispnéia aguda⁹⁴, assim como, um indicador da coexistência de hipertrofia do ventrículo esquerdo¹⁰⁵.

A relação entre doença tireoidiana e peptídeos foi estudada por alguns pesquisadores, que verificaram correlação positiva e significativa entre T4 livre e níveis de NT-pró-BNP. Os níveis do peptídeo são mais altos em estados de hipertireoidismo que nos estados de hipotireoidismo ou eutireoidismo⁹⁵. Essa associação positiva do peptídeo com o hormônio tireoidiano não depende da presença de IC. Elevações do hormônio tireoidiano promovem alterações no sistema cardiovascular, como aumento da contratilidade, da velocidade de contração e relaxamento do ventrículo esquerdo, além de ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e da pré-carga⁹⁶. Essas alterações cardíacas, possivelmente, estão relacionadas com os aumentos do BNP nessa situação. Outro fator que pode explicar o aumento do peptídeo é a modulação neuroendócrina na síntese e secreção do BNP, tendo o hormônio tireoidiano uma ação estimuladora³⁹.

Em nosso estudo, todos os pacientes com doença tireoidiana apresentavam hipotireoidismo, o que poderia explicar a ausência de correlação com o peptídeo.

Quanto à obesidade foi observada, neste estudo, associação inversa e significativa entre a superfície de área corporal e o peptídeo. Na avaliação das categorias de IMC, observou-se tendência estatística entre o aumento do peso e a diminuição do BNP, porém não houve correlação significativa. Um fator a ser ponderado é o tamanho da casuística, insuficiente para a obtenção de resultado estatisticamente significativo.

Um estudo avaliando esta questão mostrou relação inversa e significativa entre massa corpórea e níveis de BNP⁹⁷. Baixas concentrações de BNP foram encontradas em pacientes com IMC > 30 Kg/m² apesar da gravidade da insuficiência cardíaca comprovada por outros métodos.

Estes dados corroboram as observações de um estudo multicêntrico relatando que apenas 8 a 24% dos pacientes obesos com insuficiência cardíaca apresentavam níveis elevados de BNP, compatíveis com o diagnóstico da síndrome⁹⁸.

Os possíveis mecanismos envolvidos nessa associação inversa são as reduções na síntese ou secreção do peptídeo, sendo que, mecanismos de degradação do peptídeo também contribuem neste contexto⁴⁵.

A presença de disfunção renal, caracterizada em nosso estudo como filtração glomerular estimada < 60 mL/min, apresentou correlação significativa com BNP, mostrando que os níveis do peptídeo poderiam estar aumentados na presença de função renal alterada.

Na utilização do modelo de regressão logística da variável BNP em escala ordinal em função da disfunção renal verificou-se que a presença dessa alteração aumenta 2,62 vezes a chance de encontrar o BNP elevado.

Este achado implica em avaliação de função renal para interpretação dos níveis de BNP encontrados na população idosa. Nesses pacientes, a FG pode diminuir como parte do processo de envelhecimento do organismo, e é difícil diferenciar diminuição da FG relacionada com a idade e com doença renal crônica (DRC) no idoso.

A prevalência de disfunção renal em nosso estudo foi clinicamente relevante (39,5%), uma vez que nenhum dos pacientes apresentava creatinina sérica acima dos valores de referência para o sexo, nem apresentavam o diagnóstico de DRC. Esse achado reforça a importância da investigação da função renal de forma ampliada e mais acurada na população idosa, o que proporcionaria a adoção de medidas renoprotetoras.

A observação da associação entre função renal e níveis de BNP está em acordo com vários outros autores^{99,100,101}. Estudo recente, realizado na França, comparando acurácia do BNP e NT-Pró-BNP para o diagnóstico de insuficiência cardíaca em pacientes com dispnéia em serviço de emergência, concluiu que diferentes valores de corte devem ser estabelecidos para os peptídeos de acordo com o grau de comprometimento da função renal⁹⁹.

A disfunção renal foi apontada como fator de confundimento no uso de peptídeos natriuréticos para a detecção de insuficiência cardíaca em estudo realizado em pacientes com uremia, com leve disfunção cardíaca, comparados com pacientes com miocardiopatia dilatada, porém, sem uremia. Verificou-se que os peptídeos estavam presentes em maior concentração no grupo com uremia e leve disfunção cardíaca que no grupo com miocardiopatia¹⁰⁰.

Estudo japonês verificou que níveis elevados de BNP em pacientes idosos com função sistólica preservada podem ser observados, em parte, devido à disfunção renal concomitante, a despeito dos níveis normais de creatinina sérica, reforçando a importância da exclusão de disfunção renal para a interpretação do peptídeo¹⁰¹.

No presente estudo também foi analisado a associação entre a presença de comorbidades e disfunção diastólica, porém não foi observada associação significativa. Alguns autores referiram maior prevalência dessa condição na presença de obesidade e diabetes, além da hipertensão arterial^{23,25}. Possivelmente a pequena casuística do presente estudo não permitiu avaliar essas associações.

Com relação às variáveis ecocardiográficas, foi importante a observação de grande número de pacientes com disfunção diastólica (73,6%).

Estudo recente avaliou a frequência dessa condição, obtendo informações ecocardiográficas de população geral. Foram aplicados os critérios do consenso canadense para o diagnóstico de disfunção diastólica leve, moderada ou grave, com observação de disfunção em 56% dos pacientes¹⁰².

Um grande estudo foi realizado pela Mayo Clinic and Foundation com 2.042 residentes de Olmsted County (Minnesota, USA) com idade maior que 45 anos e fração de ejeção > 50%, com o objetivo de verificar o desempenho do BNP como marcador de disfunção ventricular antes da manifestação clínica de IC. Nesse estudo observou-se a presença de disfunção diastólica em 53,8% dos indivíduos com 65 anos ou mais⁸².

Pesquisa realizada em comunidade na Austrália avaliou 1.275 indivíduos com idade entre 60 e 86 anos (média de 69,4) quanto à prevalência de disfunção diastólica, encontrando a frequência de 42%¹⁰³.

As diferenças entre as prevalências citadas e a observada no presente estudo foram consideradas grandes, porém, existem discrepâncias no tamanho amostral, nas prevalências de comorbidades e nos critérios ecocardiográficos utilizados para o diagnóstico da disfunção.

Um aspecto que merece destaque é a dificuldade e a falta de consenso na literatura sobre esses critérios na população idosa. Isto é, a valorização do diagnóstico da disfunção diastólica leve, observada em repouso, no idoso com queixa de intolerância às atividades físicas é uma questão difícil na prática clínica. É preconizado que se valorize a presença de alterações anatômicas cardíacas como o aumento do átrio esquerdo e a hipertrofia miocárdica^{33, 68}.

No presente estudo, os achados de hipertrofia, concentricidade do VE e aumento do átrio esquerdo ocorreram com frequência de 17 a 20% dos idosos e podem ser explicados pela senescência e comorbidades da população estudada.

As correlações entre BNP e variáveis ecocardiográficas na população idosa com função sistólica preservada foram interessantes.

O diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo se correlacionou com os níveis do peptídeo estudado, corroborando dados de literatura⁷⁷. O diâmetro da cavidade na diástole é diretamente associado com o estresse na parede miocárdica, segundo a lei de Laplace. Portanto, ainda que essa variável não tenha sido avaliada, é válido assumir que pacientes com maiores dimensões ventriculares apresentam também maior estímulo para a produção do BNP. Essa poderia ser a explicação também para a observação de associação positiva com o diâmetro sistólico ventricular e com a pós-carga. No entanto, essa não é uma associação frequentemente relatada pela literatura. Isto é, a pós-carga não representa a força de estiramento do miócito, mas sim força exercida na parede durante o encurtamento. De qualquer modo o estímulo mecânico poderia se traduzir em maior síntese de BNP. Além disso, segundo estudo recente incluindo

pacientes com IC, a pós-carga assim como estímulos neuroendócrinos foram associados com aumentos do BNP¹⁰⁴.

Foi interessante a observação de associação direta de BNP com a massa do ventrículo esquerdo normalizada pela superfície corpórea, indicando que a massa miocárdica, assim como o estiramento da parede, pode aumentar o nível do peptídeo. Esta observação está de acordo com outro estudo realizado com pacientes portadores de hipertensão arterial primária, onde foi observada, na análise de regressão multivariada, correlação independente do BNP com índice de espessura da parede posterior, sugerindo que o aumento da massa do ventrículo esquerdo tem papel importante na secreção do peptídeo nesses pacientes¹⁰⁶.

Na avaliação das correlações ecocardiográficas e BNP segundo sexo, verificou-se, para o sexo masculino, correlação inversa com a fração de ejeção (FE) e com a porcentagem de variação do diâmetro ventricular (%D), mostrando que o peptídeo pode estratificar riscos futuros desses pacientes sem diagnóstico de IC. A associação significativa observada com fração de ejeção pela fórmula do cubo, não ocorreu com a fração de ejeção pela fórmula de Simpson. Ainda assim valorizou-se a associação porque nenhum dos pacientes apresentou alteração da cinesia segmentar do VE. A associação inversa entre FE e BNP sugere que mesmo na faixa de variação normal, o nível sérico do peptídeo é sensível à redução da capacidade ejatora do VE. Isso é bastante interessante porque permite questionar o valor de referência igual a 0,50 para definir função sistólica preservada.

Estudo recente incluindo 105 pacientes, com o objetivo de verificar se a função ventricular direita exerce influência nos níveis de BNP de forma independente, avaliou as funções ventriculares através de ventriculografia por radionuclídeo (ressonância magnética) e o BNP por ensaio imunológico. Trinta e seis por cento dos pacientes apresentavam fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida e 43% apresentavam fração de ejeção do ventrículo direito reduzida. Os resultados mostraram que ambas as funções ventriculares exercem influência sobre a concentração do BNP, podendo explicar, em parte, a importância do peptídeo como valor prognóstico na IC, quando comparado com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo isoladamente¹⁰⁷.

No presente estudo, pela análise univariada, a HVE e o aumento do AE não foram associados com as categorias de níveis de BNP. Essa informação foi intrigante tendo em vista as inúmeras informações na literatura sobre a utilidade do uso dessas alterações morfométricas cardíacas para a avaliação de índices alterados de função diastólica. Isto é, o fluxo diastólico transmitral alterado em um indivíduo idoso, seria mais valorizado quando fosse associado à presença de hipertrofia miocárdica ou volume aumentado do AE. Possivelmente, o pequeno número de pacientes com hipertrofia miocárdica não permitiu evidenciar essa associação.

No entanto, a análise do volume do AE ajustado para as demais variáveis permitiu identificar que o aumento dessa câmara está associado de forma independente com maior risco de elevação do BNP. Esse resultado reforça a afirmação de Lester et al⁶⁸ de que o volume do AE é um marcador poderoso de disfunção diastólica crônica.

Quando os pacientes idosos apresentaram aumento do volume normalizado do átrio esquerdo (AEVc) verificou-se risco de 2,917 vezes de apresentar BNP elevado.

Quanto à disfunção diastólica, observou-se que o BNP apresentou associação com o achado ecocardiográfico. Os valores de BNP na presença da disfunção foram significativamente maiores que no grupo sem disfunção ($p=0,001$). Além disso, a regressão logística univariada demonstrou que em cada unidade (em escala logarítmica) do aumento de BNP, correspondeu a chance 2,78 vezes maior de apresentar disfunção diastólica.

A análise da curva ROC identificou o ponto de corte de aproximadamente 60 pg/mL de BNP para o diagnóstico de disfunção diastólica, com área sob a curva de 0,75, sensibilidade de 67% e especificidade de 68%. O valor de corte está de acordo com outros estudos, porém o desempenho do BNP para o diagnóstico da disfunção foi menos expressivo.

Por exemplo, um estudo onde foram avaliados 294 pacientes que apresentavam função sistólica preservada, porém, com disfunção diastólica

identificada pelo ecocardiograma, o valor do BNP para detectar essa disfunção foi de 62 pg/mL, com sensibilidade de 85% e especificidade de 83%¹⁰⁸.

No estudo da Mayo Clinic de 2004, o valor de corte do BNP para detecção de disfunção diastólica foi de 75,3 pg/mL com sensibilidade de 80% e especificidade de 72%⁸².

O Consenso para o diagnóstico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção do ventrículo esquerdo normal (ICFEVEN) da Sociedade Europeia de Cardiologia de 2007 propôs o uso do BNP para exclusão da ICFEVEN com valor de corte de 100 pg/mL³³.

Outro estudo recentemente publicado mostrou que BNP > 100 pg/mL pode prever insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada¹¹⁰.

A análise da curva ROC para o diagnóstico de disfunção diastólica na presença de disfunção renal identificou o ponto de corte de aproximadamente 75 pg/mL de BNP com sensibilidade de 70% e especificidade de 60%. Observou-se área sob a curva de 0,88. É interessante ressaltar que o desempenho do peptídeo para identificação da disfunção diastólica foi melhorado na presença de disfunção renal, uma vez que observamos maior área sob a curva nesta análise. Esse achado pode estar relacionado ao aumento na pressão do átrio esquerdo resultante da sobrecarga de volume associada à disfunção renal, levando a um estímulo para a liberação do peptídeo. Nesse estudo, observou-se correlação significativa entre o aumento do volume normalizado do átrio esquerdo e disfunção renal, dando subsídios para essa argumentação. Além disso, o aumento do volume no átrio esquerdo pode ser visto como a expressão morfológica da disfunção diastólica do VE⁶⁸. Assim sendo, na presença de disfunção renal, coexistem fatores que promovem aumento do peptídeo.

A análise da curva ROC para o diagnóstico de disfunção diastólica na ausência de disfunção renal identificou ponto de corte de aproximadamente 50 pg/mL de BNP, com sensibilidade de 60% e especificidade de 50% e área sob a curva de 0,66, mostrando menor desempenho do peptídeo no diagnóstico.

Quanto aos desfechos clínicos em 12 meses foram observadas, nesse estudo, três internações por causa cardiovascular e não houve óbitos. As

internações ocorreram devido ao acometimento do sistema vascular, não sendo observada doença cardíaca. Os valores do BNP encontrados nestes pacientes foram abaixo de 100 pg/mL, de acordo com o esperado para a casuística. Devido à ausência de eventos cardíacos ou óbito não foi possível avaliar qualquer associação entre os níveis do peptídeo e o risco desses eventos.

Alguns estudos avaliaram os níveis do peptídeo e o risco de morte assim como a presença de eventos cardiovasculares. Como exemplo, estudo prospectivo com 3.346 indivíduos sem IC foram acompanhados por 5,2 anos quanto à presença de eventos cardiovasculares ou óbito por qualquer causa e associação com níveis de BNP. Observou-se óbito em 119 pacientes e 79 eventos cardiovasculares, sendo que após ajustes para fatores de risco cardiovascular, cada aumento de um desvio padrão do BNP transformado em escala logarítmica foi associado com 27% de aumento no risco de morte e 28% de aumento de ocorrer primeiro episódio de evento cardiovascular¹¹¹.

No presente estudo, a avaliação do peptídeo para predizer desfechos clínicos e óbito foi prejudicada devido ao curto intervalo de tempo para a observação dos eventos e o pequeno número de indivíduos da casuística.

Portanto, cumpre reforçar que nessa população específica, especialmente na faixa etária geriátrica, quando o diagnóstico clínico da síndrome de IC é mais complexo e a prevalência de disfunção renal é elevada, o resultado da dosagem do BNP deve ser interpretado com cautela.

VI. Conclusão

O comportamento do BNP em população idosa e com função sistólica preservada sofre influência de diversas variáveis clínicas. Especialmente, a função renal prejudicada está associada com elevação dos níveis plasmáticos desse marcador, devendo ser considerado em todos os casos.

Além disso, a presença de disfunção diastólica, aumento da massa miocárdica ou da pós-carga estão associadas com elevações nas concentrações do peptídeo.

Assim sendo, para a população geriátrica com função sistólica preservada, que comumente apresenta disfunção renal, disfunção diastólica, hipertensão arterial e hipertrofia miocárdica, o uso do BNP deverá se restringir à exclusão de alterações e disfunções cardíacas, quando em valores menores que 50 pg/ml.

VII. Perspectivas

Até o momento, nenhum estudo demonstrou rigorosamente o papel definitivo do BNP na ausência de disfunção sistólica. Esta informação seria muito útil uma vez que o diagnóstico ecocardiográfico das alterações cardíacas é complexo e não rotineiramente acessível. O desempenho do BNP para essa disfunção ventricular é restrito, uma vez que sofre influência da função renal, índice de massa corpórea e idade, além das limitações da sensibilidade e especificidade do teste.

Além disso, não está esclarecido o significado das concentrações aumentadas do peptídeo quando a função sistólica e a função renal estão preservadas, uma vez que seu aumento pode estar associado à disfunção diastólica, massa cardíaca ou pós-carga.

As variáveis clínicas e ecocardiográficas que se associaram com o peptídeo neste estudo são muitas vezes dinâmicas ou evolutivas, podendo mudar de status com o tempo ou terapêutica. Assim sendo, o peptídeo também deve ser interpretado como uma variável dinâmica, podendo apresentar expressivas variações intra-indivíduo. Com esse perfil dinâmico, o uso para triagem ou mesmo diagnóstico fica comprometido. Acreditamos que, em idosos sem IC, o peptídeo não agrega valor à investigação cardiológica.

VIII. Referências Bibliográficas

International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal: sample references. [homepage on the Internet]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2003 [last update 2003 Jly 09; cited 2005 Jun 01]. Available from: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

National Library of Medicine. List of journal indexed in Index Medicus. Washington; 2003.240p

1. IBGE. Diretoria de Pesquisa. Projeção da população do Brasil por sexo e idade - 1980-2050 - Revisão 2008. Rio de Janeiro; 2008. [acesso 19/01/2009]. Disponível em http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/metodologia.pdf.
2. Matijascic M, Dias MPP. Terceira idade e esperança de vida: o Brasil no cenário internacional. Brasília: IPEA; 2008. (Comunicado da Presidência, 8).
3. DATASUS. Atualização das informações de Internações Hospitalares de 2008. [acesso 17/01/2009]. Disponível em: <http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php>.
4. Wey JY. Age and the cardiovascular system. N Engl J Med. 1992; 327: 1735-9.
5. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. Circulation. 1993; 88: 1456-62.
6. Lie JT, Hammond PI. Pathology of the senescent heart: anatomic observations on 237 autopsy studies of patients 90 to 105 years old. Mayo Clin Proc. 1988; 63: 552-64
7. O'Rourke RA, Chatterjee K, Wei JY. Atherosclerotic coronary heart disease in the elderly. J Am Coll Cardiol. 1987; 10: 52-6A.
8. Chen CH, Nakayama M, Nevo E, Fetics BJ, Maughan WL, Kass DA. Coupled systolic ventricular and ventricular stiffening with age: implications for pressure regulation and cardiac reserve in the elderly. J Am Coll Cardiol. 1998; 32:1221-7.
9. Bizbiz L, Alperovitch A, Robert L, the EVA Group. Aging of the vascular wall: serum concentrations of elastin peptides and elastase inhibitors in relation to cardiovascular risk factors. The EVA study. Atherosclerosis. 1997; 131:73-8.

10. Liberman A, Liberman M, Saraiva JFK. Envelhecimento do sistema cardiovascular do fisiológico ao patológico. In: *Cardiologia geriátrica*. São Paulo: Decage; 2005, p. 5-11.
11. Shannon RP, Maher KA, Santinga JT, Royal HD, Wei JY. Comparison of differences in the hemodynamic response to passive postural stress in healthy subjects greater than 70 years and less than 30 years of age. *Am J Cardiol*. 1991; 67: 1110-6.
12. Kitzman DW, Edwards WD. Mini-review: age-related changes in the anatomy of the normal human heart. *J Gerontol*. 1990; 45: M33-9.
13. Shirani J, Roberts WC. Major cardiac findings at necropsy in 366 American octogenarians. *Am J Cardiol*. 1995; 75: 151-6.
14. Folkow B, Svanborg A. Physiology of aging. *Physiol Rev*. 1993; 73: 725-64.
15. Waller BF, Block T, Barker BG. The old-age heart: Aging changes of the normal elderly heart and cardiovascular disease in 12 necropsy patients aged 90-101 years. *Cardiol Clin*. 1984; 2: 753-79.
16. Bharati S, Lev M. The pathologic changes in the conduction system beyond the age of ninety. *Am Heart J*. 1992; 124: 487-96.
17. Lakatta EG. Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age. *Physiol Rev*. 1993; 73: 413-67 .
18. Kostis JB, McCrone K, Moreyra AE, Gotzoyannis S; Aglitz NM, Natarajan N, et al. Premature ventricular complexes in the absence of identifiable heart disease. *Circulation*. 1981; 63: 1351-6.
19. Comfort A. *The biology of senescence*. 3th. ed. New York: Elsevier; 1979.
20. Savioli Neto F, Magalhães HM. Envelhecimento e o sistema cardiovascular in *Manual de cardiogeriatría*. 2ª .ed. São Paulo: BBS Editora; 2005.
21. Lakatta EG. Diminished beta-adrenergic modulation of the cardiovascular function in advance age. *Cardiol Clin*. 1986; 4:185-200.

22. Wong WF, Gold S, Fukuyama O, Blanchette PL. Diastolic dysfunction in elderly patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1989; 63: 1526-8.
23. Fischer M, Baessler A, Hense WH, Hengstenberg C, Muscholl M, Holmer S, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. *Eur Heart J.* 2003; 24:320-8.
24. Lakatta EG, Gerstenblith G, Angell CS, Shock NW, Weisfeldt ML. Prolonged contraction duration in aged myocardium. *J Clin Invest.* 1975; 55:61-8.
25. Benjamin EJ, Levy D, Anderson KM, Wolf PA, Plehn JF, Evans JC, et al. Determinants of Doppler indexes of left ventricular diastolic function in normal subjects (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 1992; 70:508-15.
26. Luchi RJ, Snow E, Luchi JM, Nelson CL, Pircher FJ. Left ventricular function in hospitalized geriatric patients. *J Am Geriatric Soc.* 1982; 30:700-5.
27. Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. The prevalence of left ventricular diastolic filling abnormalities in patients suspected heart failure. *Eur Heart J.* 1997; 18:981-4.
28. Vassan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevelence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: epidemiolog perspective. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 26:1565-74.
29. Tresch DD, McGough MF. Heart failure with normal systolic function: a common disorder in older people. *J Am Geriatric Soc.* 1995; 43:1035-42.
30. Vassan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduct left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33: 1948-55.

31. Bhatia SR, Tu VJ, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Population-Based Study. *N Engl J Med*. 2006; 355:260-9.
32. Mesquita ET, Sócrates J, Rassi S, Villacorta H, Mady C . Insuficiência cardíaca com função sistólica preservada. *Arq Bras Cardiol*. 2004; 82:494-500.
33. Pauls WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007; 28:2539-50.
34. Vassan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure : a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation*. 2000; 101:325-32.
35. Gaasch WH, Blaustein AS, Andrias CW, Donhue RP, Avitall B. Myocardial relaxation II: hemodynamic determinants of rate of left ventricular isovolumic pressure decline. *Am J Physiol*. 1980;239:H1-6.
36. Kass DA, Bronzwaer JGF, Paulus WJ. What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? *Circ Res*. 2004; 94:1533-42.
37. Rossi A, Enriquez S, Burnett JC, Lerman A, Abel MD, Seward JB. Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation: a prospective hormonal and Doppler-echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35:1256-62.
38. Wilkins MR, Redondo J, Brown LA. The natriuretic-peptide family. *Lancet*. 1997; 349:1307-10.
39. Bold A, Bruneau BG, Bold MLK. Mechanical and neuroendocrine regulation of the endocrine heart. *Cardiovasc Res*. 1996; 30:7-18.
40. Boonama F, Van der Meiracker AH. Plasma A- and B-typenatriuretic peptides: physiology, methodology and clinical use. *Cardiovasc Res*. 2001; 51:442-9.

41. Silver MA, Maisel A, Yancy CW, McCullough PA, Burnett JC Jr, Francis GS, et al. BNP consensus panel 2004: a clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular disease. *Congest Heart Fail.* 2004, 10(5 suppl 3):1-30.
42. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40:976-82.
43. Wieczorek SJ, Wu AH, Christenson R, Krishnaswamy P, Gottlieb S, Rosano T, et al. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure: a multicenter evaluation. *Am Heart J.* 2002; 144:834-839.
44. Sengenès C, Berlan M, De Glisezinski I, Lafontan M, Galitzky J. Natriuretic peptides: a new lipolytic pathway in human adipocytes. *FASEB J.* 2000; 14:1345-51.
45. Bayes-Genis A, DeFilippi C, Januzzi Jr JL. Understanding amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in obesity. *Am J Cardiol.* 2008; 101(3A): 89-94.
46. McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41:571-79.
47. ten Wolde M, Tulevski II, Mulder JW, Söhne M, Boomsma F, Mulder BJ, Büller HR. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation.* 2003; 107: 2082-4.
48. Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, Ding I, Neurohr C, Vogeser M, et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43:764-70.

49. Martinez-Raymayor A, Richards AM, Burnett JC, Januzzi Jr JL. Biology of natriuretic peptides. *Am J Cardiol.* 2008; 101(3A):3-8.
50. Wahl HG, Graf S, Renz H, Fassbinder W. Elimination of the cardiac natriuretic peptides B and N- terminal proBNP by hemodialysis. *Clin Chem.* 2004; 50: 1071-4.
51. Mair J, Gerda F, Renate H, Ulmer H, Andrea G, Pachinger O. Head-to-head comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in daily clinical practice. *Int J Cardiol.* 2008; 124:244-6.
52. Davis M, Espiner E, Richards G, Billings J, Town I, Neill A, et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnea. *Lancet* 1994; 343:440-4.
53. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirnovin R, Lenert L, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37:379-85.
54. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002; 347:161-7.
55. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet.* 2003; 362: 316-22.
56. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J.* 1998; 135:825-32.
57. Alenbogen U, Goetz JP, Dahistrom U. Reference intervals and decisions limits for B-type natriuretic peptide (BNP) and its precursors (NT-proBNP) in the elderly. *Cin Chim Acta.* 2007; 382:8-14.
58. Clompton P, Krishnaswamy P. Impact of age, race and sex on the ability of B-natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure : results

- from the breathing not properly (BNP) multinational study. *Am Heart J*. 2004; 147:1078-84.
59. Aronow WS. Echocardiography should be performed in all elderly patients with congestive heart failure. *J Am Geriatr Soc*. 1994; 42: 1300-2.
 60. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2006 21; 355:2631-9.
 61. Windhausen F, Hirsch A, Sanders GT, Cornel JH, Fischer J, van Straalen JP, et al. Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes investigators. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for additional risk stratification in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and an elevated troponin T: an Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes (ICTUS) substudy. *Am Heart J*. 2007; 153:485-92.
 62. Giroux E. Cohort study and multivariate analysis: an epistemological and historical analysis of the Framingham heart study. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2008; 56:177-88.
 63. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care*. 1994; 21: 55-67.
 64. Najas M, Nebuloni CC. Avaliação do estado nutricional. In: Ramos LR, Toniolo Neto J, coordenadores. *Guia de Geriatria e Gerontologia*. Barueri: Manole; 2005. p. 299-314. (Série Guias de medicina ambulatorial e hospitalar).
 65. Sanh DJ, De Maria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*. 1978; 58:1072-83.
 66. Rakowski H, Appleton C, Chan KL, Dumesnil JG, Honos G, Jue J, et al. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1996; 9:736-60.

67. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flanchskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005; 18: 1440-63.
68. Lester SJ, Tajik J, Nishimura RA, Oh JK, Khandheria BK, Seward JB. Unlocking the mysteries of diastolic function: deciphering the Rosetta Stone 10 years later. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51:679-89.
69. Crockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16:31-41.
70. Romão Jr JE. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. *J Bras Nefrol*. 2004; 26(3 supl 1): 1-4.
71. Pecoits-Filho R. Diagnóstico de doença renal crônica: avaliação da função renal. *J Bras Nefrol*. 2004; 26(3 supl 1): 4-5.
72. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FAH. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq. Brás. Cardiol*. 2007; 88(supl.1): 2-19.
73. Feijão AMM, Gadelha FV, Bezerra AA, Oliveira AM, Silva MSS, Lima JWO. Prevalência de excesso de peso e hipertensão arterial em população urbana de baixa renda. *Arq. Brás. Cardiol*. 2005; 84:29-33.
74. Martinelli LBM, Mizutani BM, Mutti A, D'Elia MPB, Coltro RS, Matsubara BB. Quality of life and its associations with cardiovascular risk factors in a community health care program population. *Clinics*. 2008; 63:783-8.
75. Ramos LR, Toniolo Neto J, Cendoroglo MS, Garcia JT, Najas MS, Perracini M, et al. Two years follow-up study of elderly residents in S. Paulo, Brazil: Methodology and preliminary results. *Rev Saúde Pública*. 1998; 32:397-497.

76. Imazio M, Cotroneo A, Gaschino G, Chinaglia A, Gareri P, Laçava R, et al. Management of heart failure in elderly people. *Int J Clin Pract.* 2008; 62:270-80.
77. Arquès S, Roux E, Sbragia P, Pieri B, Gèlisse R, Luccioni R, et al. Accuracy of tissue Doppler echocardiography in the diagnosis of new-onset congestive heart failure in patients with levels of B-type natriuretic peptide in the midrange and normal left ventricular ejection fraction. *Echocardiography.* 2006; 23:627-34.
78. Clerico A, Ievarsi G, Mariani G. Clinical relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptide hormones in humans. *Horm Metab Res.* 1999; 31:487-98.
79. Friesinger GC, Francis J. Promises and perils of managed care for older patients with cardiac disease. *Cardiol Clin.* 1999; 17:67-77.
80. Sayama H, Nakamura YS, Saito N, Kinoshita M. Why is the concentration of plasma brain natriuretic peptide in the elderly inpatients greater than normal? *Coron Artery Dis.* 1999; 10:537-40.
81. Charloux A, Brandenberger G, Piquard F, Geny B. Dysregulation of pulsatility in aging IV. Pulsatile signaling and cardiovascular aging: functions and regulation of natriuretic peptides signaling. *Ageing Res Rev.* 2008; 7:151-63.
82. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett Jr JC, et al. Plasma brain natriuretic peptide to detect preclinical ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Circulation.* 2004; 109:3176-81.
83. Chang AY, Abdullah SM, Jain T, Stanek HG, Das SR, McGuire DKJ, et al. Associations among androgens, estrogens, and natriuretic peptides in young women: observations from the Dallas Heart Study *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49:109-16.
84. Maisel AS, Clopton P, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, et al. BNP Multinational Study Investigators. Impact of age, race, and sex on the

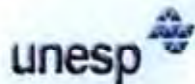
- ability of B-type natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure: Results from the Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Am Heart J*. 2004; 147:1078-84.
85. Balion CM, Santaguida P, McKelvie R, Hill SA, McQueen MJ, Worster A, et al. Physiological, pathological, pharmacological, biochemical and hematological factors affecting BNP and NT-proBNP. *Clin Biochem*. 2008; 41:231-9.
86. Shiga T, Hosaka F, Wakaumi M, Matsuda N, Tanizaki K, Kajimoto K, et al. Amiodarone decreases plasma brain natriuretic peptide level in patients with heart failure and ventricular tachyarrhythmia. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2003; 17: 325-33.
87. Stanek B, Frey B, Hulsmann M, Berger R, Sturm B, Strametz-Juranek J, et al. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38:436-42.
88. Yoshimura M, Mizuno Y, Nakayama M, Sakamoto T, Sugiyama S, Kawano H, et al. B-type natriuretic peptide as a marker of the effects of enalapril in patients with heart failure. *Am J Med*. 2002; 112:716-20.
89. Latini R, Masson S, Anand I, Judd D, Maggioni AP, Chiang YT, et al. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation*. 2002; 106:2454-8.
90. Yoshizawa A, Yoshikawa T, Nakamura I, Satoh T, Moritani K, Suzuki M, et al. Brain natriuretic peptide response is heterogeneous during beta-blocker therapy for congestive heart failure. *J Card Fail*. 2004; 10:310-5.
91. Suzuki M, Hamada M, Yamamoto K, Kazatani Y, Hiwada K. Brain natriuretic peptide as a risk marker for incident hypertensive cardiovascular events, *Hypertens Res*. 2002; 25: 669-76.

92. Bettencourt P, Ferreira A, Sousa T, Ribeiro L, Brandão F, Polónia J, et al. Brain natriuretic peptide as a marker of cardiac involvement in hypertension. *Int J Cardiol* . 1999; 69:169-77.
93. Richards AM, Nicholls MG, Troughton RW , Lainchbury JG, Elliott J, Frampton C, et al., Antecedent hypertension and heart failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39:1182-8.
94. Arquès S, Roux E, Sbragia P, Pieri B, Gèlisse R, Luccioni R, et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide (BNP) for diagnosis of new-onset heart failure with a preserved left ventricular systolic function in longstanding hypertensive patients with acute dyspnea. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2007; 100:113-20.
95. Ozmen B, Ozmen D, Parildar Z, Mutaf I, Bayindir O. Serum N- terminal- pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) levels in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Res*. 2007; 32:1-8.
96. Gallowitsch HJ. Thyroid and cardiovascular system. *Wien Med Wochenschr*. 2005; 155:436-43.
97. Mehra MR, Uber PA, Park MH, Scott RL, Ventura HO, Harris BC, et al. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in Heart failure. *J Am Cardiol*. 2004; 43:1590-95.
98. McCord J, Mundy BJ, Hudson MP, Maisel AS, Hollander JE, Abraham WT, et al. The relationship between obesity and B-type natriuretic peptide levels. *Arch Intern Med*. 2004; 164:2247-52.
99. Lebrun C, Neuder Y, Pison C, Chouri N, Barnoud D, Belle L, et al. BNP or NT-proBNP: that is the question. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2007; 65:533-8.
100. Codognotto M, Piccoli A, Zaninotto M, Mion M, Plebani M, Vertolli U, et al. Renal dysfunction is a confounder for plasma natriuretic peptides in detecting heart dysfunction in uremic and idiopathic dilated cardiomyopathies. *Clin Chem*. 2007; 53: 2097-104.

101. Nomura H, Hayashi T, Esaki T, Kanda S, Kano H, Hattoti A, et al. Standardization of plasma brain natriuretic peptide concentration in older Japanese- relationship to latent renal dysfunction and ischemic heart disease. *J Am Geriatr Soc.* 2002; 50: 1504-9.
102. Yamada H, Goh PP, Sun JP, Odabashian J, Garcia MJ, Thomas JD, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction by Doppler echocardiography: clinical application of the Canadian consensus guidelines. *J Am Cardiol.* 2002; 15:1238-44.
103. Abhayaratna WP, Marwick TH, Smith WT, Becker NG. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. *Heart.* 2006; 92:1259-64.
104. Toischer K, Kögler H, Tenderich G, Grebe C, Seidler T, Van NP, et al. Elevated afterload, neuroendocrine stimulation, and human heart failure increase BNP levels and inhibit preload-dependent SERCA upregulation. *Circ. Heart Fail.* 2008; 1:265-71.
105. Wachtell K, Olsen MH, Tuxen C, Bang LE, Hall C, Hildebrandt PR, et al. Is NT-pro brain natriuretic peptide related to left ventricular mass as well as wall stress? The life study. *Am J Hypertens.* 2003; 16:92A.
106. Irzmanski R, Barylski M, Banach M, Piechota M, Kowalski J, Cierniewski C, et al. The concentration of atrial and brain natriuretic peptide in patients with idiopathic hypertension. *Med Sci Monit.* 2007; 13:CR449-56.
107. Vogelsang TW, Jensen RJ, Monrad AL, Russ K, Olesen UH, Hesse B, et al. Independent effects of both right and left ventricular function on plasma brain natriuretic peptide. *Eur J Heart Fail.* 2007; 9:892-6.
108. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction, comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation.* 2002; 105:595-601.

109. Lukowicz TV, Fischer M, Hense HW, Doring A, Strltzke J, Riegger G, et al. BNP as a marker of diastolic dysfunction in the general population : importance of left ventricular hypertrophy. *Eur J Heart Fail.* 2005; 7:525-31.
110. Grewal J, McKelvie R, Lonn E, Tait P, Carlsson J, Gianni M, et al. BNP and NT-proBNP predict echocardiographic severity of diastolic dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2008; 10:252-9.
111. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med.* 2004; 350:655-63.

IX. Anexos



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde em 30 de
abril de 1997

Botucatu, 08 de maio de 2.006

OF.207/2006-CEP

Ilustríssima Senhora
Prof.^a Dr.^a Beatriz Bojikian Matsubara
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezada Dr.^a Beatriz,

De ordem da Senhora Coordenadora deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa "Peptídeo natriurético tipo B e variáveis clínico-laboratoriais em idosos com disfunção diastólica ventricular isolada", a ser conduzido pela Dr.^a Adriana Polachini do Valle, orientada por Vossa Senhoria recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 08 de maio de 2.006.

Situação do Projeto: **APROVADO.**

- Ao término deste projeto, apresentar ao CEP Relatório Final de Atividades.

Atenciosamente,

Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP

Consentimento Livre e Esclarecido

Pesquisa: COMPORTAMENTO DO PEPTÍDEO NATRIURÉTICO TIPO-B E VARIÁVEIS CLÍNICO-LABORATORIAIS EM IDOSOS COM FUNÇÃO SISTÓLICA PRESERVADA

Pesquisadora: *Adriana Polachini do Valle*

Orientadora: Profa Dra. *Beatriz Bojikian Matsubara*

Esta é uma pesquisa que tem por finalidade avaliar o funcionamento do coração do Sr(a) através da realização de ecocardiograma e dosagem no sangue do hormônio denominado peptídeo natriurético tipo -B, além de exames bioquímicos.

Ao participar da pesquisa o Sr(a) realizará um ecocardiograma, responderá a uma entrevista feita pela pesquisadora e exame físico e fará uma coleta de sangue (8 mls) em uma única avaliação. O exame ecocardiográfico não causa dor ou desconforto. A coleta de sangue apresenta um leve desconforto no momento da punção venosa. Esse material será submetido a análise no Laboratório Clínico do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Os benefícios do Sr(a) participar deste estudo é que proporcionará informações sobre o funcionamento de seu coração e sobre seus exames de sangue tais como colesterol, triglicérides e glicemia.

São garantidos totais sigilo e privacidade sobre seu estado de saúde e os resultados dos exames realizados.

Em qualquer momento o Sr(a) tem liberdade de recusar ou retirar-se do estudo sem prejuízo para assistência de sua saúde.

Não está prevista nenhuma forma de ressarcimento ou indenização durante este estudo exceto a manutenção de sua assistência médica.

Paciente

Pesquisador

Adriana Polachini do Valle

Endereço residencial: General Telles, 1519; Botucatu; SP

Fone: (14) 97982637; e-mail: adriana.dovalle@uol.com.br

Protocolo- Projeto BNP

Data: Idade: RG:.....

Nome:

Dispnéia de Esforço () Sim () Não

Ortopnéia () Sim () Não

DPN () Sim () Não

Tosse Noturna () Sim () Não

Edema de MMII () Sim () Não

Angina () Sim () Não

Palpitação () Sim () Não

AP: Tabagismo () Sim () Não Tempo que parou

Alcoolismo () Sim () Não

Atividade Física () Sim () Não Frequência:

Medicações em Uso :.....

HA () Sim () Não

DM () Sim () Não

Doença Cardíaca () IAM () Arritmia () MCP () Válvula () Não

Doença Pulmonar () Asma () DPOC () Embolia Pulmonar () Não

Anemia () Sim () Não

Doença Tireoidiana () Hipo () Hiper () Não

Insuficiência Renal () Sim () Não

AF:

HA () Pais () Irmãos () Não

DM () Pais () Irmãos () Não

Doença Cardíaca () Pais () Irmãos () Não

EF: PA:_____ P:_____ FC:_____ Peso:_____

Altura:_____ IMC:_____

Estase Jugular	() Sim	() Não
Crepitação Pulmonar	() Sim	() Não
Sibilos E Roncos	() Sim	() Não
Arritmia	() Sim	() Não
Hepatomegalia	() Sim	() Não
Edema MMII	() Sim	() Não
Varizes	() Sim	() Não

Ecocardiograma:

Laboratório

Creatinina:	Glicemia:	Colesterol:	HDL Col:
LDL Col:	Triglicerídeo:	BNP:	TSH: