

PÉPTIDO NATRIURÉTICO TIPO B/ (BNP)

Indicações

O teste i-STAT BNP consiste num teste de diagnóstico *in vitro* para a medição quantitativa do péptido natriurético tipo B (BNP) em amostras de sangue total ou plasma, utilizando EDTA como anticoagulante. As medições de BNP podem contribuir para o diagnóstico e avaliação da gravidade da insuficiência cardíaca congestiva.

Explicação do método

O cartucho de testes i-STAT BNP utiliza o método de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) em dois locais. Os anticorpos específicos para o BNP estão localizados num sensor electroquímico fabricado num chip de silicone. Noutro local do chip de silicone do sensor está também depositado um conjugado enzimático de fosfatase alcalina/anticorpo específico de uma porção separada da molécula BNP. Assim, a amostra de sangue total ou plasma entra em contacto com os sensores, permitindo a dissolução do conjugado enzimático na amostra. O BNP na amostra fixa-se com a fosfatase alcalina, sendo arrastado para a superfície do sensor electroquímico durante um período de incubação de, aproximadamente, sete minutos. Proceder-se à lavagem dos sensores para retirar a amostra, assim como o conjugado enzimático em excesso. No fluido de lavagem encontra-se um substrato para a enzima de fosfatase alcalina. A enzima ligada ao complexo tipo “sandwich” de anticorpo/antígeno/anticorpo cinde o substrato libertando um produto detectável electroquimicamente. O sensor electroquímico (amperimétrico) mede este produto enzimático que é proporcional à concentração de BNP presente na amostra.

Conteúdo

Cada cartucho i-STAT BNP contém uma entrada para amostras, sensores para detectar o BNP conforme descrito anteriormente, e todos os reagentes necessários para realizar o teste. O cartucho contém um tampão e conservantes. Em seguida é apresentada uma lista dos ingredientes reactivos:

Ingrediente reactivo	Origem biológica	Quantidade mínima
Conjugado de fosfatase alcalina/anticorpo	IgG de murino : Intestino bovino	0,009 µg
IgG	IgG caprina : IgG murina	8,5 µg : 8 µg
Fosfato aminofenil de sódio	Não aplicável	0,9 mg
Heparina	Intestino porcino	0,45 IU
IgM	IgM murina	0,3 µg

Rastreabilidade metrológica

O teste para o péptido natriurético tipo B (BNP) do Sistema i-STAT mede a concentração da quantidade de substância do BNP no plasma ou na fracção plasmática de sangue total anticoagulado com EDTA (unidades de medida: pg/mL ou ng/L) para utilização em diagnóstico *in vitro*. Os valores de BNP atribuídos aos controlos e materiais de verificação da calibração da i-STAT estão relacionados com o calibrador utilizado preparado a partir de BNP sintético (Peptide International, Louisville, KY, Cat n.º 4212v) da i-STAT. Os controlos e materiais de verificação da calibração do Sistema i-STAT são validados para serem utilizados apenas com o Sistema i-STAT e os valores atribuídos não podem ser comutáveis com outros métodos. Para mais informações relativamente à rastreabilidade metrológica, contactar a Abbott Point of Care Inc.



Intervalo reportável

O teste i-STAT BNP irá apresentar resultados no intervalo de 15 a 5000 pg/mL (ng/L). As amostras abaixo do intervalo reportável apresentarão o resultado “<15 pg/mL”. As amostras acima do intervalo reportável apresentarão o resultado “>5000 pg/mL”.

Intervalo de referência

Foram analisadas amostras de sangue total e plasma de 165 dadores aparentemente saudáveis. O intervalo de referência acima dos 95% foi determinado como sendo de 50 pg/mL (ng/L).

Nota: Cada instituição deverá estabelecer o seu próprio intervalo de referência utilizando o ensaio i-STAT BNP.

Importância clínica

A insuficiência cardíaca congestiva (CHF) é um síndrome clínico complexo que resulta num reduzido débito cardíaco, que por sua vez é insuficiente para satisfazer as necessidades metabólicas do organismo.¹ Pode resultar de uma disfunção do ventrículo na sístole (contração), na diástole (relaxamento) ou de ambas.² A causa subjacente mais comum da CHF é a doença das artérias coronárias. Outras causas incluem: hipertensão, miocardite, doença cardíaca valvular e idiopática (desconhecida).³

Os sintomas comuns incluem: dispneia paroxística nocturna (PND), ortopneia, dispneia de esforço (DOE), tosse nocturna e edema periférico.² Os sinais clínicos incluem pressão venosa jugular elevada, estridor na auscultação pulmonar, a presença de terceiro som cardíaco e edema periférico.² Infelizmente, estes sinais e sintomas são variáveis e, quando presentes, não são específicos, visto que outras patologias clínicas como a doença pulmonar crónica obstrutiva pode originar um quadro clínico semelhante.⁴

O péptido natriurético tipo B (BNP) pertence a uma família de neurohormonas de péptidos com estrutura semelhante que incluiu igualmente o péptido natriurético auricular (ANP) e o péptido natriurético tipo C (CNP), cuja função é regular a pressão arterial, o equilíbrio dos electrólitos e o volume de fluidos. O ANP é armazenado em grânulos nas aurículas e é rapidamente libertado como resposta a um esforço auricular. Contrariamente, o BNP é sintetizado, armazenado e libertado sobretudo pelo miocárdio ventricular como resposta a um aumento do volume e sobrecarga da pressão.¹ O pre-proBNP (134 aminoácidos) é sintetizado nos miócitos cardíacos e é processado numa molécula precursora de proBNP (108 aminoácidos). O proBNP é, em seguida, subsequentemente clivado no BNP fisiologicamente activo (32 aminoácidos) e a um fragmento N-terminal designado de NT-proBNP (76 aminoácidos).³

Inúmeros testes clínicos sugerem a potencial utilidade clínica do BNP plasmático:

1. no diagnóstico da dispneia e da insuficiência cardíaca congestiva (CHF)^{4,5}
2. na detecção da disfunção diastólica e sistólica ventricular esquerda^{6,7}
3. no prognóstico de doentes com CHF e síndromes coronárias agudas^{8,9} e
4. na monitorização da terapêutica de doentes com CHF^{10,11}

Múltiplos estudos estabelecem a importância e contribuição do BNP para o diagnóstico da CHF em doentes que manifestam dispneia.¹² Davis et al. mediram os níveis de ANP e BNP em 52 doentes que manifestavam dispneia aguda.^{12,13} Descobriram que as concentrações de BNP no plasma de admissão reflectiam com maior exactidão o diagnóstico final do que os níveis de fracção de ejeção (EF) ou as concentrações plasmáticas de ANP. Morrison et al. demonstraram igualmente que uma análise rápida do BNP poderia ajudar a diferenciar a etiologia pulmonar e cardíaca da dispneia.⁴ Além disso, o Grupo de Trabalho da Sociedade Europeia de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento de Insuficiência Cardíaca (HF) Crónica incluiu a utilização da análise de péptidos natriuréticos (por ex. BNP), aliada à electrocardiografia e a raios-X ao tórax, nas suas directrizes para o diagnóstico ou exclusão de HF.¹⁴

O estudo Breathing Not Properly, um estudo prospectivo multinacional de 1586 doentes, validou a utilidade clínica da medição rápida do BNP, utilizada em conjunção com outras informações clínicas, no diagnóstico ou exclusão da CHF no departamento de emergência¹⁵. Os níveis de BNP revelaram-se muito mais elevados em doentes com subsequente CHF do que nos que manifestavam dispneia não cardíaca (675 pg/mL vs 110 pg/mL). O valor limite do BNP de 110 pg/mL evidenciou uma sensibilidade de 90% e uma especificidade de 76% no que concerne a diferenciação da CHF de outras causas da dispneia, enquanto um valor limite de 50 pg/mL evidenciou um valor predicativo negativo de 96%. Registou-se

uma taxa de indecisão de 43% entre os médicos do DE que estavam a tentar efectuar um diagnóstico em doentes com dispneia. Se estes médicos tivessem tido acesso aos níveis de BNP, a taxa de indecisão teria descido para 11%. Na análise multivariada, os níveis de BNP contribuíram sempre para o diagnóstico, mesmo após análise do historial clínico e exame físico.

Os níveis de BNP revelaram-se igualmente elevados em doentes que padeciam de disfunção ventricular esquerda e os valores podem ser utilizados para avaliar a gravidade da CHF, visto que se correlacionam com a classe funcional e prognóstico do doente da New York Heart Association (NYHA).¹⁶

Steg et al. indicaram em 2005 que a medição do BNP é consistentemente superior à de uma simples determinação ecocardiográfica da fracção de ejeção ventricular esquerda na identificação de doentes com CHF, independentemente do valor limiar.¹⁶ A ecocardiografia a 2D revelou-se menos sensível do que apenas uma determinação do BNP no diagnóstico da CHF. Todavia, as duas variáveis apresentam um acentuado valor diagnóstico adicional e, quando combinadas, evidenciam uma precisão muito mais elevada quando comparada a utilização isolada de ambos métodos. Este aspecto sugere fortemente que, quando aplicável, ambos os métodos deverão ser utilizados conjuntamente.¹⁶

Outros estudos indicam igualmente que o BNP desempenha um papel crescente na avaliação prognóstica de doentes com insuficiência cardíaca.¹⁷ O BNP é um indicador poderoso em doentes com CHF em todas as fases da doença e é aparentemente um melhor indicador de sobrevivência dos doentes do que a maioria dos indicadores prognósticos convencionais, tais como a classificação da New York Heart Association, valores de creatinina no soro e possivelmente a fracção de ejeção ventricular esquerda.¹⁸ O risco relativo de morte aumenta em cerca de 35% por cada aumento de 100 pg/mL no BNP em doentes com CHF.¹⁸ Valores elevados de BNP prevêem igualmente a sobrevivência em doentes que se desconhece sofrerem de CHF, duplicando o risco em doentes com um valor de BNP >20 pg/mL.¹⁸

Foi igualmente demonstrado que o BNP contribui para a previsão da morbidez e mortalidade de outras patologias cardiovasculares, tais como síndromes coronárias agudas (ACS) e enfarte agudo do miocárdio (AMI).¹⁹ Os doentes com ACS e níveis elevados de BNP apresentam uma taxa mais elevada de complicações cardíacas e uma taxa de mortalidade mais elevada após um enfarte do miocárdio.

Quando um painel de neurohormonas (incluindo BNP e catecolaminas) foi medido um a quatro dias após um enfarte agudo, o BNP era o único indicador independente da fracção de ejeção do ventrículo esquerdo (LVEF <40%) e era o mais poderoso indicador de morte dentro de quatro meses após o enfarte.²⁰ Em 2525 doentes com enfarte agudo do miocárdio (AMI), a magnitude do aumento de BNP correlacionado com mortalidade, insuficiência cardíaca e enfarte recorrente a 30 dias bem como a 10 meses.⁸ Uma estratégia de combinação de EF e BNP melhorou a estratificação do risco mais do que o uso de qualquer um destes individualmente.²¹

VALORES ESPERADOS

População sem Insuficiência cardíaca

Foram testadas amostras de plasma de 890 indivíduos (465 mulheres, 425 homens), a quem não foi diagnosticada insuficiência cardíaca, utilizando o ensaio BNP AxSYM®. Esta população incluiu doentes não hospitalizados que padeciam de doença renal (não sujeitos a diálise), diabetes, hipertensão e doença pulmonar crónica obstrutiva. Os níveis de BNP dos doentes com doença renal, diabetes, hipertensão e doença pulmonar crónica obstrutiva não se revelaram estatisticamente diferentes dos da população de indivíduos aparentemente saudáveis. Os dados deste estudo foram resumidos na tabela seguinte.*

População sem Insuficiência cardíaca - Todos (Grupos Etários)						
	Todas	<45	45-54	55-64	65-74	75+
		Idades	Idades	Idades	Idades	Idades
Tamanho da Amostra (N=)	890	205	146	171	248	120
Mediana (pg/mL)	21	17	9	24	23	31
Média (pg/mL)	39	28	21	37	47	63
DP (pg/mL)	66	36	30	48	80	109
Percentil 95	135	85	87	119	160	254
Percentagem < 100 pg/mL	91,5%	96,6%	95,2%	94,2%	87,1%	83,3%
Mínima (pg/mL)	0	0	0	0	0	0
Máxima (pg/mL)	907	263	142	380	907	837

População sem Insuficiência cardíaca - Homens (Grupos Etários)						
	Todas	<45	45-54	55-64	65-74	75+
		Idades	Idades	Idades	Idades	Idades
Tamanho da Amostra (N=)	425	107	71	94	115	38
Mediana (pg/mL)	14	12	1	17	21	37
Média (pg/mL)	30	23	9	26	47	49
DP (pg/mL)	61	34	14	45	96	51
Percentil 95	104	73	40	80	150	121
Percentagem < 100 pg/mL	94,8%	97,2%	100,0%	97,9%	88,7%	89,5%
Mínima (pg/mL)	0	0	0	0	0	0
Máxima (pg/mL)	907	200	57	380	907	254

População sem Insuficiência cardíaca - Mulheres (Grupos Etários)						
	Todas	<45 Idades	45-54 Idades	55-64 Idades	65-74 Idades	75+ Idades
Tamanho da Amostra (N=)	465	98	75	77	133	82
Mediana (pg/mL)	26	23	23	37	23	25
Média (pg/mL)	46	34	34	51	46	69
DP (pg/mL)	70	37	36	48	63	126
Percentil 95	150	89	111	155	159	266
Percentagem < 100 pg/mL	88,4%	95,9%	90,7%	89,6%	85,7%	80,5%
Mínima (pg/mL)	0	0	0	0	0	0
Máxima (pg/mL)	837	263	142	230	374	837

* Dados representativos, os resultados de outros laboratórios podem diferir destes dados.

Devido às diferenças populacionais demográficas, o intervalo de referência deverá ser estipulado por cada laboratório.

População com Insuficiência Cardíaca

Foram testadas amostras de plasma de 693 doentes (231 mulheres, 462 homens), a quem foi diagnosticada insuficiência cardíaca, utilizando o ensaio BNP AxSYM. Todos os doentes desta população foram classificados de acordo com o sistema de classificação funcional publicado pela New York Heart Association (NYHA).²² Este sistema divide os doentes que padecem de insuficiência cardíaca e integra-os numa de quatro categorias de progressão crescente da doença (classes I a IV), com base numa avaliação subjectiva dos sinais e sintomas clínicos do doente. Os dados deste estudo foram resumidos na tabela seguinte.*

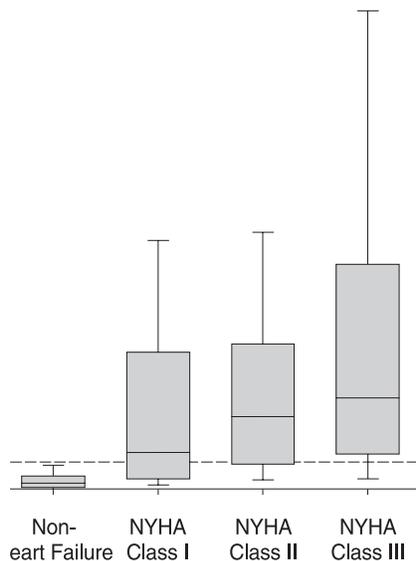
População com Insuficiência Cardíaca - Todos					
	Classe funcional da NYHA				
	Todas	I	II	III	IV
Tamanho da Amostra (N=)	693	124	319	190	60
Mediana (pg/mL)	298	133	266	335	1531
Média (pg/mL)	578	320	432	656	1635
DP (pg/mL)	771	388	574	841	1097
Percentil 5	14	9	15	12	188
Percentil 95	2154	1257	1534	2516	>4000
Percentagem ≥ 100 pg/mL	74,2%	58,1%	73,0%	79,0%	98,3%
Mínima (pg/mL)	0	3	0	0	14
Máxima (pg/mL)	>4000	1651	>4000	>4000	>4000

População com Insuficiência Cardíaca - Homens					
<i>Classe funcional da NYHA</i>					
	Todas	I	II	III	IV
Tamanho da Amostra (N=)	462	94	215	121	32
Mediana (pg/mL)	268	122	258	293	1645
Média (pg/mL)	524	314	409	597	1646
DP (pg/mL)	719	390	539	821	1032
Percentil 5	12	9	14	22	265
Percentil 95	1976	1281	1356	2288	3654
Percentagem ≥ 100 pg/mL	71,0%	56,4%	70,7%	76,0%	96,9%
Mínima (pg/mL)	0	3	0	0	14
Máxima (pg/mL)	>4000	1408	3782	>4000	>4000

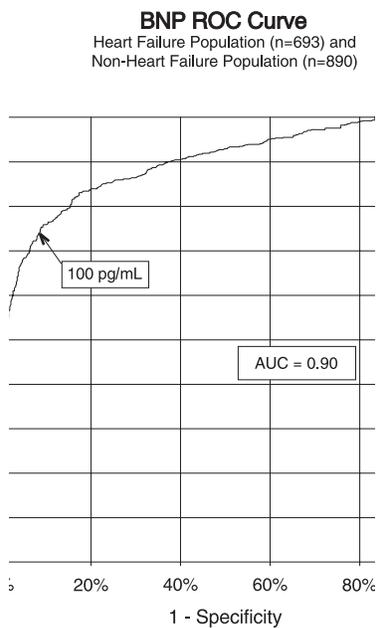
População com Insuficiência Cardíaca - Mulheres					
<i>Classe funcional da NYHA</i>					
	Todas	I	II	III	IV
Tamanho da Amostra (N=)	231	30	104	69	28
Mediana (pg/mL)	385	174	298	466	1408
Média (pg/mL)	685	341	481	760	1623
DP (pg/mL)	858	388	641	870	1186
Percentil 5	16	14	21	12	244
Percentil 95	2593	1022	2031	2718	>4000
Percentagem ≥ 100 pg/mL	80,5%	63,3%	77,9%	84,1%	100,0%
Mínima (pg/mL)	0	10	0	0	173
Máxima (pg/mL)	>4000	1651	>4000	>4000	>4000

* Dados representativos, os resultados de outros laboratórios podem diferir destes dados.

No gráfico seguinte é apresentado um gráfico esquemático tipo box e whiskers plot da população do estudo clínico, dividida consoante a classificação da NYHA. A linha traçada representa 100 pg/mL, o limiar de decisão sugerido para o ensaio BNP AxSYM. Corroborando relatórios de literaturas anteriores,²³ estes dados demonstram um aumento progressivo nas concentrações de BNP com conseqüente evolução na classificação da NYHA. Esta análise indica que as medições do BNP fornecem informações objectivas que podem ser utilizadas na avaliação da gravidade da insuficiência cardíaca.



Os dados do estudo clínico supracitado foram utilizados para criar a curva das Características de Funcionamento do Receptor (ROC) dos limiares de decisão do BNP versus sensibilidade clínica e especificidade clínica, conforme indicado no gráfico seguinte. Neste estudo, a um limiar de decisão de 100 pg/mL, o ensaio BNP demonstrou uma sensibilidade e especificidade clínica de 74,2% e 91,5% respectivamente. A área sob a curva (AUC) é de 0,90 (0,86 a 0,92, 95% CI).



Os Calibradores i-STAT BNP estão relacionados com uma norma de referência interna que foi preparada para ser apenas utilizada com BNP sintético. A norma de referência interna foi submetida a uma atribuição de valor único para ficar alinhada com o ensaio ARCHITECT BNP com um limiar de decisão de 100 pg/mL.

Foi efectuada uma análise de correspondência de idade das populações com e sem insuficiência cardíaca com base nos dados publicados pela American Heart Association na 2000 Heart and Stroke Statistical Update²⁴ e de acordo com a estrutura etária da população nos Estados Unidos.²⁵ As distribuições das idades da população para a utilização pretendida são aproximadamente as seguintes: indivíduos com menos de 45 anos de idade compõem 9%, indivíduos com 45-54 anos de idade compõem 11%, indivíduos com 55-64 anos de idade compõem 22%, indivíduos com 65-74 anos de idade compõem 26%, e os indivíduos com 75 anos ou mais compõem 32%. A resultante AUC combinada é de 0,87 (0,85 a 0,90, 95% CI).

A sensibilidade e especificidade clínica utilizando um limiar de decisão de 100 pg/mL é apresentada na tabela seguinte.*

Homens (Grupo Etário)						
	Todas	<45	45-54	55-64	65-74	75+
		Idades	Idades	Idades	Idades	Idades
Sensibilidade	71,0% (328/462)	47,1% (8/17)	57,1% (24/42)	57,3% (51/89)	70,6% (115/163)	86,1% (130/151)
Intervalo de confiança de 95%	66,6 a 75,1%	23,0 a 72,2%	41,0 a 72,3%	46,4 a 67,7%	62,9 a 77,4%	79,5 a 91,2%
Especificidade	94,8% (403/425)	97,2% (104/107)	100,0% (71/71)	97,9% (92/94)	88,7% (102/115)	89,5% (34/38)
Intervalo de confiança de 95%	92,3 a 96,7%	92,0 a 99,4%	94,9 a 100,0%	92,5 a 99,7%	81,5 a 93,8%	75,2 a 97,1%

Mulheres (Grupo Etário)						
	Todas	<45	45-54	55-64	65-74	75+
		Idades	Idades	Idades	Idades	Idades
Sensibilidade	80,5% (186/231)	44,4% (4/9)	73,3% (11/15)	50,0% (13/26)	80,6% (58/72)	91,7% (100/109)
Intervalo de confiança de 95%	74,8 a 85,4%	13,7 a 78,8%	44,9 a 92,2%	29,9 a 70,1%	69,5 a 88,9%	84,9 a 96,2%
Especificidade	88,4% (411/465)	95,9% (94/98)	90,7% (68/75)	89,6% (69/77)	85,7% (114/133)	80,5% (66/82)
Intervalo de confiança de 95%	85,1 a 91,2%	89,9 a 98,9%	81,7 a 96,2%	80,6 a 95,4%	78,6 a 91,2%	70,3 a 88,4%

* Dados representativos, os resultados de outros laboratórios podem diferir destes dados.

Características de desempenho

Foram recolhidos resultados de precisão como a seguir se descreve. Foram analisados diariamente duplicados de cada controlo durante um período de 20 dias de cada um dos 3 lotes de cartuchos, resultando num total de 434 réplicas. As estatísticas médias são apresentadas abaixo.

Foram recolhidos resultados de imprecisão de sangue total como a seguir se descreve. As amostras de sangue total de 5 dadores saudáveis foram contaminadas com concentrações de BNP baixas, intermédias e altas, perfazendo 15 amostras, tendo sido cada uma das quais medidas em 10 cartuchos BNP i-STAT BNP de um único lote de cartuchos; utilizaram-se três lotes de cartuchos. A média da concentração de BNP na amostra oscilou entre 84 - 3925 pg/mL e a imprecisão na amostra (%CV) oscilou entre os 3,4 e 9,4%; a imprecisão e concentração de BNP média foram de 1464 pg/mL e 6,5% respectivamente.

Os resultados de comparação dos métodos foram recolhidos usando o protocolo EP9-A2 do CLSI.²⁶ As amostras de sangue venoso foram colhidas em tubos evacuados com EDTA e foram analisadas em duplicado no Sistema i-STAT. Centrifugou-se uma parte da amostra, e o plasma separado foi analisado em duplicado através do Sistema i-STAT e do método comparativo, no espaço de 1 hora após a colheita. Efectuou-se uma análise de regressão de Deming²⁷ para a primeira réplica de cada amostra. Na tabela de comparação dos métodos, n é o número de amostras no primeiro conjunto de resultados, Sxx e Syy referem-se a estimativas de imprecisão com base nos duplicados dos métodos comparativo e i-STAT, respectivamente. Sy.x é o erro padrão da estimativa e r é o coeficiente de correlação.* As comparações dos métodos poderão variar de local para local devido a diferenças no manuseamento das amostras, calibração dos métodos comparativos e outras variáveis específicas dos locais.

O ensaio i-STAT BNP foi concebido para proceder à quantificação do BNP em amostras de plasma ou de sangue total. Foi preparada uma série de amostras para comparação dos resultados de plasma e sangue total a partir do sangue colhido de 25 dadores nominalmente saudáveis. Para cada dador, o sangue total (não contaminado) e plasma obtido através de centrifugação foram primeiro processados simultaneamente em cartuchos de teste i-STAT BNP em duplicado. Uma amostra de sangue total foi em seguida contaminada com BNP e, após um breve período de adaptação, foi preparada uma amostra de plasma por centrifugação, e as amostras de plasma e sangue total foram processadas simultaneamente em duplicado. Foram utilizados três lotes de cartuchos de teste i-STAT BNP com um único lote a ser utilizado para cada dador. Os resultados da regressão de Deming dos dados de correlação de sangue total vs plasma (eixo x) foram resumidos abaixo para todas as amostras ([BNP] <5000 pg/mL) e separadamente para as amostras com [BNP] <1000 pg/mL.

*O aviso habitual relativamente à utilização de análise de regressão é aqui resumido como lembrança. Para qualquer analito, “se os dados se situarem num intervalo estreito, as estimativas dos parâmetros de regressão são relativamente imprecisas e poderão induzir em erro. Desta forma, as previsões efectuadas a partir destas estimativas poderão ser inválidas”.²⁶ O coeficiente de correlação, r, pode ser usado como um guia para avaliar a adequação do intervalo do método comparativo na superação deste problema. Como orientação, o intervalo de resultados pode ser considerado adequado se $r > 0,975$.

Resultados de precisão (pg/mL)

Controlo Aquoso	Média	% CV (durante o processamento)	% CV (total)
Nível 1	126	9,0	11,1
Nível 2	1551	6,6	8,1
Nível 3	3337	8,0	9,8

Comparação dos métodos

Abbott ARCHITECT	
N	433
Média (pg/mL)	482,1
Sxx (pg/mL)	38,1
Syy (pg/mL)	97,6
Declive	0,971
Intersecção	-14,4
Sy.x	198,0
Xmin	5
Xmax	4797,7
Correlação, r	0,972

Equivalência de Sangue Total e Plasma (eixo x)

	Plasma([BNP]<5000pg/mL)	Plasma([BNP]<1000pg/mL)
N	49	36
Média (pg/mL)	776	146
Sxx (pg/mL)	122,0	18,5
Syy (pg/mL)	98,1	16,5
Declive	0,946	1,01
Intersecção	50,2	-0,2
Sy.x	107,3	28,3
Xmin	0	0
Xmax	4173	922
Correlação,r	0,997	0,996

Sensibilidade analítica

O limite da amostra em branco (normalmente designada de sensibilidade analítica) foi estimado em 14 pg/mL, multiplicando por dois a imprecisão total determinada utilizando um material de plasma sem BNP (medido para ser <5 pg/mL BNP) durante um estudo de imprecisão de 20 dias utilizando três lotes separados de cartuchos BNP e 6 analisadores i-STAT.

Especificidade analítica

O método BNP é específico para o péptido natriurético tipo B. Foram testadas as seguintes proteínas musculares com concentrações de 1000 pg/mL e 20000 pg/mL, e descobriu-se que não evidenciavam qualquer reactividade cruzada com o BNP: ANP, CNP e N-terminal pro BNP.

Recuperação

A linearidade da diluição do teste i-STAT BNP foi estudada utilizando amostras de sangue total com EDTA e plasma obtidas a partir de 3 dadores separados. Para cada dador, foram preparadas uma amostra original negativa para BNP e uma amostra contendo BNP. Este processo resultou em três amostras de sangue total positivas para BNP que foram, em seguida, analisadas em duplicado para cada um dos 3 lotes de cartuchos i-STAT BNP separados. Estas amostras de sangue total foram, em seguida, diluídas utilizando um volume igual do sangue total original não processado e analisadas em duplicado. A recuperação de BNP foi calculada a partir destes resultados do sangue total.

Amostra de sangue total	Concentração (pg/mL)	Concentração diluída (pg/mL)	% de recuperação
Encontra-se disponível	590	312	106%
B	2765	1429	103%
C	5123	2803	109%

O plasma obtido a partir destes três dadores foi combinado em volumes iguais em todas as combinações par a par. Estas combinações foram então analisadas em duplicado para cada um dos 3 lotes de cartuchos i-STAT BNP separados. A recuperação BNP para cada par foi calculada utilizando a média dos 6 resultados.

Amostra de sangue e plasma	Concentração (pg/mL)	Concentração diluída (pg/mL)	% de recuperação
Encontra-se disponível	590	–	–
B	2764	–	–
C	5123	–	–
A+B	–	1570	94%
B+C	–	3992	101%
A+C	–	2734	96%

Uma amostra de plasma foi contaminada com BNP com um valor de aproximadamente 5000 pg/mL e a concentração foi determinada por medições duplicadas com cartuchos de teste i-STAT BNP; o resultado revelou estar a 200 pg/mL do alvo pretendido. Esta amostra foi sujeita a uma série de diluições com plasma fresco e não contaminado, de modo a preparar um intervalo de concentração. A concentração de cada amostra/diluição foi calculada com base na concentração medida da solução inicial e das diluições efectuadas. As amostras diluídas foram, em seguida, medidas em cartuchos de teste i-STAT BNP (N = 6-10). O procedimento foi repetido com a amostra de sangue total. Os resultados destas experiências foram resumidos na tabela seguinte.

Amostra	Diluição	Calculada [BNP] (pg/mL)	Medida [BNP] (pg/mL)	% de recuperação
Plasma	1	52	57	110%
Plasma	2	104	114	110%
Plasma	3	259	265	103%
Plasma	4	518	560	108%
Plasma	5	1036	1002	97%
Plasma	6	2072	2277	110%
Plasma	7	3107	3384	109%
Plasma	8	4143	4222	102%
Sangue total	1	44	41	93%
Sangue total	2	88	88	100%
Sangue total	3	269	287	107%
Sangue total	4	537	554	103%
Sangue total	5	725	720	99%
Sangue total	6	1450	1367	94%
Sangue total	7	3042	2826	93%
Sangue total	8	4056	3856	95%

Limitações do Teste

A frequência de resultados suprimidos é afetada pela pressão atmosférica. As taxas de resultados suprimidos podem aumentar em altitudes elevadas (diminuição da pressão barométrica) e podem tornar-se persistentes se os testes forem efetuados a mais de 2286 metros acima do nível do mar. Quando não for aceitável a supressão de resultados, a Abbott Point of Care recomenda que esteja disponível um método de teste alternativo.

As amostras de pacientes que estiveram em contacto com animais ou que receberam procedimentos terapêuticos ou de diagnóstico que incluíam imunoglobulinas ou reagentes derivados de imunoglobulinas podem conter anticorpos, por exemplo, HAMA ou outros anticorpos heterófilos, que podem interferir

com os imunoensaios e produzir resultados erróneos.²⁸⁻³⁴ Foi apresentada a geração de anticorpos potencialmente interferentes como resposta a infecções bacterianas.²⁸ Embora este produto contenha reagentes que minimizam o efeito destes interferentes e algoritmos de CQ concebidos para detectar os respectivos efeitos, a possibilidade de interferências que provoquem resultados erróneos deverá ser cuidadosamente avaliada nos casos em que existam inconsistências nas informações clínicas.

As amostras parcialmente coaguladas poderão resultar em leituras elevadas de BNP e acima do intervalo de referência, assim como em erros de verificação de qualidade. Para evitar que tal aconteça, durante a colheita da amostra de sangue total num tubo de colheita com EDTA, a amostra deverá ser suavemente invertida pelos menos 10 vezes para garantir uma dissolução uniforme do anticoagulante.

As amostras extremamente hemolisadas poderão originar uma redução da actividade da fosfatase alcalina, resultando numa detecção reduzida de BNP, num aumento das bases de análise e/ou códigos de verificação de qualidade.

Demonstrou-se que hematócritos no intervalo de 0-60% PCV não afectam os resultados. As amostras com níveis de hematócritos acima deste intervalo demonstraram aumentos na imprecisão dos testes e códigos de verificação de qualidade.

O analisador deve permanecer numa superfície plana, com o visor voltado para cima durante a realização do teste. Qualquer movimento no analisador durante a análise poderá aumentar a frequência de resultados suprimidos ou códigos de verificação de qualidade. Os testes podem ser efectuados com o analisador portátil colocado no downloader/recharger.

As medições de BNP deverão ser efectuadas antes do tratamento BNP recombinante (Natrecor) com nesiritide ou 2 horas após o tratamento.³⁵

Testes de interferência

As substâncias seguintes revelaram ter um efeito pouco significativo (inferior a 10%) no método BNP, quando adicionadas a um “pool” de plasma contendo aproximadamente 1000 pg/mL de péptido natriurético tipo B, às concentrações indicadas:

Os estudos de interferência basearam-se na directiva EP7-A do CLSI.³⁶

Composto	Nível de teste ($\mu\text{mol/L}$ excepto quando indicado em contrário)
Acetaminofeno	1660
Alopurinol	294
Ampicilina	152
Acido ascórbico	227
Ácido acetil-salicílico	3330
Atenolol	37,6
Cafeína	308
Captopril	23
Cloramfenicol	155
Diclofenac	169
Digoxina	6,15
Dopamina	5,87
Enalaprilat	0,86
Eritromicina	81,6
Furosemida	181
Heparina de sódio	90 U/mL
Ibuprofeno	2425
Dinitrato de isosorbido	636
Metildopa	71
Nicotina	6.2
Nifedipina	1156
Fenitoína	198
Propranolol	7,71
Ácido salicílico	4340
Teofilina	222
Verapamil	4,4
Varfarina	64,9

Referências

1. Maisel A, Mehra MR. Understanding B-Type Natriuretic Peptide and Its Role in Diagnosing and Monitoring Congestive Heart Failure, *Clin Cornerstone* 2005, 7 Suppl 1: S7-17.
2. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive Heart Failure in the Community. A Study of All Incident Cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998; 98: 2282-2289.
3. Wu AH. B-Type Natriuretic Peptide and Its Clinical Utility in Patients with Heart Failure, *MLO Med Lab Obs.* 2001 Oct; 33(10): 10-4.
4. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a Rapid B-natriuretic Peptide Assay in Differentiating Congestive Heart Failure From Lung Disease in Patients Presenting With Dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 202-209.
5. Cabanes L, Richaoud-Thiriez B, Fulla Y, Heloïre F, Vuilleumard C, Weber S, et al. Brain Natriuretic Peptide Blood Levels in the Differential Diagnosis of Dyspnea. *Chest* 2001; 120: 2047-2050.
6. 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 Recording. *Circulation* 2002; 105: 595-601.
7. Murdoch DR, Byrne J, Morton JJ, McDonagh TA, Robb SD, Clements S, et al. Brain Natriuretic Peptide is Stable in Whole Blood and Can Be Measured Using a Simple Rapid Assay: Implications for Clinical Practice. *Heart* 1997; 78: 594-597.
8. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The Prognostic Value of B-Type Natriuretic Peptide in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2001 Oct 4; 345(14): 1014-21.
9. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, von Scheidt W. Role of Brain Natriuretic Peptide in Risk Stratification of Patients with Congestive Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Dec; 38(7): 1934-41.
10. Richards AM, Lainchbury JG, Nicholls MG, Troughton RW, Yandle TG. BNP in hormone-guided treatment of heart failure. *Trends Endocrinol Metab.* 2002 May-Jun; 13(4):151-5.
11. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of Heart Failure Guided by Plasma Aminoterminal Brain Natriuretic Peptide (N-BNP) Concentrations. *Lancet.* 2000 Apr 1; 355(9210): 1126-30.
12. Silver MA, Maisel A, Yancy CW, McCullough PA, Burnett JC Jr, Francis GS, Mehra MR, Peacock WF 4th, Fonarow G, Gibler WB, Morrow DA, Hollander J; BNP Consensus Panel. BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congest Heart Fail.* 2004 Sep-Oct;10 (5 Suppl 3): 1-30.
13. Davis M, Espiner E, Richards G, Billings J, Town I, Drennan NA, et al. Plasma Brain Natriuretic Peptide in Assessment of Acute Dyspnea. *Lancet* 1994; 343: 440-444.
14. Remme WJ, Swedberg K, Task Force Report. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-1560.
15. Maisel A, 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 Jul 18; 347(3): 161-7.
16. Steg PG, Joubin L, McCord J, Abraham WT, Hollander JE, Omland T, et al. B-Type Natriuretic Peptide and Echocardiographic Determination of Ejection Fraction in the Diagnosis of Congestive Heart Failure in Patients with Acute Dyspnea. *Chest.* 2005 Jul; 128(1): 21-9.

17. Rodeheffer RJ. Measuring Plasma B-Type Natriuretic Peptide in Heart Failure: Good to Go in 2004? *J Am Coll Cardiol*. 2004 Aug 18; 44(4): 740-9.
18. Doust JA, Petrzak E, Dobson A, Glasziou P. How Well Does B-Type Natriuretic Peptide Predict Death and Cardiac Events in Patients With Heart Failure: Systematic Review. *BMJ*. 2005 Mar 19; 330(7492): 625.
19. Anand IS, Fisher LD, Chiang Y-T, Latini R, Masson S, Maggioni AP, et al. Changes in Brain Natriuretic Peptide and Norepinephrine Over Time and Mortality and Morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation*. 2003 Mar 11; 107(9): 1278-83.
20. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Ikram H, Espiner EA, Turner JG, et al. Neuroendocrine Prediction of Left Ventricular Function and Heart Failure After Acute Myocardial Infarction. *Heart*. 1999 Feb; 81(2): 114-20.
21. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, et al. B-Type Natriuretic Peptides and Ejection Fraction For Prognosis After Myocardial Infarction. *Circulation*. 2003 Jun 10; 107(22): 2786-92.
22. The Criteria Committee of the New York Heart Association. *Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels*. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994: 253-6.
23. Wieczorek SJ, Wu AHB, Christenson R, 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(5): 834-9.
24. American Heart Association. *2000 Heart and Stroke Statistical Update*. Dallas, TX: American Heart Association; 1999: 18-19.
25. MacKay AP, Fingerhut LA, Duran CR. *Adolescent Health Chartbook*. Health, United States, 2000. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2000: 123.
26. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline - Second Edition*. CLSI document EP9-A2 [ISBN 1-56238-472-4]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2002.
27. P.J. Cornbleet and N. Gochman, "Incorrect Least-Squares Regression Coefficients in Method-Comparison Analysis," *Clinical Chemistry* 25:3, 432 (1979).
28. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Immunoassay Interference by Endogenous Antibodies; Proposed Guideline*. CLSI document I/LA30-P (ISBN 1-56238-633-6) Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-4898 USA, 2007.
29. Bjerner et al. Immunometric Assay Interference: Incidence and Prevention. *Clin. Chem*. 2002; 48:613.
30. Kricka, Interferences in Immunoassays - Still a Threat. *Clin. Chem*. 2000; 46:1037.
31. Schroff et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res*. 1985; 45:879.
32. Primus et al. "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. *Clin. Chem*. 1988; 34:261.
33. Nahm et al. Heteroantibody: phantom of the immunoassay. *Clin. Chem*. 1990; 36:829.
34. Boscata et al. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin. Chem*. 1988; 34:27.
35. Maisel AS, Cremo R, Gardetto N, et al. [The effects of nesiritide on serum levels of B-type natriuretic peptide (BNP) in patients admitted for decompensated congestive heart failure [Abstr.].] *Circulation (suppl II)*, 106:19, 565 (2002).

36. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline*. CLSI document EP7-A [ISBN 1-56238-480-5]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2002.

i-STAT é uma marca comercial de Abbott group of companies.



Abbott Point of Care Inc.
Abbott Park, IL 60064 • USA



Emergo Europe
Prinsessegracht 20
2514 AP The Hague
The Netherlands



©2019 Abbott Point of Care Inc. All rights reserved. Printed in USA