

# Papel Diagnóstico do NT-proBNP em Pacientes com Comprometimento por Amiloidose Cardíaca: Uma Metanálise

*Diagnostic Role of NT-proBNP in Patients with Cardiac Amyloidosis Involvement: A Meta-Analysis*

Yingwei Zhang<sup>1</sup>  e Hasi Chaolu<sup>1</sup> 

First Hospital of Shanxi Medical University,<sup>1</sup> Yingze District, Taiyuan – China

## Resumo

**Fundamento:** A amiloidose é definida como um distúrbio caracterizado pela deposição de material proteico amiloide extracelular nos tecidos.

**Objetivos:** O N-terminal pró-peptídeo natriurético tipo-B (NT-proBNP) é usado para prever a amiloidose cardíaca (AC), mas seu efeito diagnóstico no comprometimento por AC ainda não é claro, especialmente em termos de especificidade e sensibilidade.

**Métodos:** Foi feita uma busca de literatura nos bancos de dados Pubmed, Embase e a biblioteca Cochrane, e o QUADAS 2 foi utilizado para avaliação da qualidade. O comando Midas no Stata 12.0 foi usado para analisar os indicadores dos sujeitos. O teste Q de Cochran e o  $I^2$  foram usados como testes de heterogeneidade, e a heterogeneidade significativa foi definida como  $p < 0,05$  e/ou  $I^2 > 50\%$ . A análise de correlação de Spearman foi usada para avaliar o efeito de limiar, e o viés da publicação foi avaliado pelo teste de assimetria. A significância estatística foi definida em  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Como resultados, 10 conjuntos de dados de 7 estudos foram incluídos para análise, apresentando alta qualidade metodológica e pequenos vieses de confusão. A sensibilidade e a especificidade do NT-proBNP no diagnóstico do comprometimento cardíaco para pacientes com amiloidose foram 0,93 e 0,84, respectivamente. As curvas ROC também sugeriram uma validade diagnóstica alta do NT-proBNP com AUC de 0,95. Um nomograma de Fagan demonstrou que as probabilidades de NT-proBNP positivo e negativo no avanço do comprometimento por AC eram de 90% e 8%, respectivamente. O gráfico de funil de Deek não sugeriu viés significativo de publicação entre os estudos incluídos, e os resultados foram estáveis e confiáveis.

**Conclusões:** O NT-proBNP desempenha um papel positivo no diagnóstico precoce do comprometimento por AC, com alta sensibilidade e especificidade.

**Palavras-chave:** Amiloidose; Diagnóstico; Metanálise em Rede.

## Abstract

**Background:** Amyloidosis is defined as a disorder characterized by the deposition of extracellular protein material of amyloid in tissues.

**Objectives:** N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) is used to predict the cardiac amyloidosis (CA), but its diagnostic effect on CA involvement remains unclear, especially in terms of specificity and sensitivity.

**Methods:** A search for literature was conducted in the Pubmed, Embase, and Cochrane library databases, and QUADAS 2 was used for quality assessment. Midas command in Stata 12.0 was used to analyze the subject indicators. Cochran's Q and  $I^2$  were to test for heterogeneity, and the significant heterogeneity was set at  $p < 0.05$  and/or  $I^2 > 50\%$ . Spearman correlation analysis was used to evaluate the threshold effect, and the publication bias was assessed using the asymmetry test. The statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

**Results:** As results, 10 sets of data from 7 studies were included for analysis, showing high methodological quality and minimal confounding bias. The sensitivity and specificity of NT-proBNP in the diagnosis of cardiac involvement for patients with amyloidosis were 0.93 and 0.84, respectively. ROC curves also suggested a high diagnostic validity of NT-proBNP with an AUC of 0.95. A Fagan's nomogram plot showed probabilities for NT-proBNP positive and negative in developing CA involvement were 90% and 8%, respectively. The Deek's funnel plot suggested no significant publication bias across included studies, and the results were stable and reliable.

**Conclusions:** NT-proBNP plays the positive role in the early diagnosis of CA involvement with high sensitivity and specificity.

**Keywords:** Amyloidosis. Diagnosis. Network Meta-Analysis.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

**Correspondência:** Hasi Chaolu •

Department of Laboratory Medicine, First Hospital of Shanxi Medical University, No.85, The Liberation of South Road, Yingze District, Taiyuan 030001 - China  
E-mail: yingwei721125@163.com

Artigo recebido em 08/06/2021, revisado em 12/10/2021, aceito em 08/12/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210486>

### Introdução

A amiloidose é definida como um distúrbio caracterizado pela deposição de material proteico amiloide extracelular nos tecidos, e ela é patologicamente causada por clivagem, desnaturação ou produção excessiva de proteína anormal.<sup>1,2</sup> O coração é o principal órgão afetado por vários tipos fibrosos de amiloidose.<sup>2</sup> A amiloidose cardíaca (AC) é uma cardiomiopatia invasiva causada por amiloidose que pode levar à insuficiência cardíaca e distúrbio de condução.<sup>3</sup> A prevalência do comprometimento de AC na população geral varia entre 5% e 74%, e a ampla diferença sobre variabilidade de pesquisa está associada aos critérios de seleção da população e às estratégias diagnósticas.<sup>4</sup> As principais causas de comprometimento por AC são proteínas mal dobradas e depósitos de cadeias leves de imunoglobulina amiloide (AL) e proteínas transtiretinas amiloides (ATTR), que podem ser induzidas pela mutação do gene TTR.<sup>5</sup> A heterogeneidade fenotípica e atrasos no diagnóstico causados por comorbidades contribuem para o prognóstico ruim do comprometimento cardíaco para pacientes com amiloidose.<sup>6</sup> Muitos casos de comprometimento por AC geralmente são confirmados tardiamente na evolução da doença quando as opções de tratamento são limitadas.<sup>7</sup> Portanto, aumentar o entendimento do comprometimento de AC e desenvolver biomarcadores relacionados à amiloidose para um diagnóstico precoce vai efetivamente melhorar o resultado clínico dos pacientes.

O peptídeo natriurético tipo B (BNP) é um tipo de hormônio secretado por miócitos, e podem funcionar na manutenção da homeostase dos fluidos pela ação do sódio, diurese e vasodilatação.<sup>8</sup> O peptídeo natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP) é clivado para proBNP, que é secretado por cardiomiócitos.<sup>8</sup> Considera-se que o NT-proBNP seja diretamente regulado por cadeia leve e possa ser usado como biomarcador para amiloidose AL após análise e validação.<sup>9</sup> Entretanto, um estudo relevante indicou que o NT-proBNP pode ser um biomarcador sensível, mas não específico, para a avaliação da AC.<sup>10</sup> Palladini et al. também demonstraram que a gravidade da disfunção cardíaca em pacientes com AC poderia ser avaliada por biomarcadores cardíacos NT-proBNP e troponinas cardíacas (cTn) e que suas avaliações eram altamente sensíveis.<sup>11</sup> Outras incertezas em relação ao papel do NT-proBNP na previsão do comprometimento por AC tem origem principalmente nas limitações do tamanho da amostra.<sup>12</sup> Considerando-se as controvérsias de pesquisa acima, espera-se que sejam realizados estudo de porte relevantemente maior para explorar o papel independente e a especificidade diagnóstica do NT-proBNP para prever o comprometimento por AC.

Portanto, conduzimos esta metanálise para obter uma amostra maior, integrando dados de estudos anteriores, e para avaliar o valor diagnóstico do NT-proBNP para comprometimento por AC a partir de vários aspectos, tais como, sensibilidade, especificidade, razões de probabilidade e outros. Este estudo apresenta um marcador diagnóstico para comprometimento cardíaco em pacientes com amiloidose, o qual pode ajudar os pacientes a receber diagnósticos e tratamentos precoces mais precisos.

### Métodos

#### Estratégia de coleta da literatura

Foi feita uma busca de literatura nos bancos de dados Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Embase (<https://www.embase.com/>) e a biblioteca Cochrane (<https://www.cochranelibrary.com/>) com data de corte em 28 de janeiro de 2021, e as palavras-chave incluíram: 1) Amiloidose OR amiloidoses; 2) cardiomiopatia OR (comprometimento cardíaco) OR (comprometimento do coração) OR (disfunção miocárdica); 3) NT-proBNP OR (pró-hormônio N-terminal do peptídeo natriurético cerebral) OR (Pró-Peptídeo Natriurético Cerebral N-Terminal). Esses três grupos de palavras-chave foram combinados com "AND". Além disso, palavras sobre o tema e palavras livres foram combinadas na pesquisa, e as estratégias de coleta variaram de acordo com as características de três bancos de dados. O processo de coleta detalhado e os resultados relacionados estão apresentados na Tabela suplementar 1-3. Ademais, a versão impressa da literatura foi coletada manualmente, e as referências dos artigos incluídos e resenhas relevantes também foram triadas de acordo com o critério de inclusão.

#### Seleção das publicações

Os critérios de inclusão foram os seguintes: 1) sujeitos com amiloidose AL ou amiloidose relacionada ao TTR; 2) sujeitos com disfunção do ventrículo direito/esquerdo, insuficiência cardíaca e outras disfunções cardíacas diagnosticadas por imagens por ressonância magnética cardíaca ou biópsia; 3) apresentação de resultados diagnósticos de injúria cardíaca causada pelo NT-proBNP incluindo verdadeiro positivo (VP), falso positivo (FP), verdadeiro negativo (VN) e falso negativo (FN), ou que podem ser extrapolados de acordo com dados da literatura. Publicações que não são artigos originais, tais como resenhas, cartas, comentários e outros, foram excluídas deste estudo.

#### Aquisição de dados e avaliação de qualidade

Dois pesquisadores registraram os dados independentemente de acordo com um formulário padronizado elaborado com antecedência. As informações coletadas incluíram o nome do primeiro autor, ano de publicação, área de estudo, tamanho da amostra, idade e sexo dos sujeitos, dados de VP, FP, VN e FN, e critérios para lesões cardíacas. Após a extração dos dados, foi conduzida uma discussão para resolver inconsistências. O QUADAS 2 foi aplicado para avaliar a qualidade dos métodos de pesquisa usados em cada estudo incluído.<sup>13</sup>

#### Análise estatística

O comando Midas (modelo de efeito misto bivariado) do Stata 12.0 versão 12 SE (Stata Corporation, TX, EUA) foi aplicado para a análise estatística de índices de sujeitos, incluindo a curva sumária de características de operação do receptor (SROC), sensibilidade, especificidade, razões de probabilidade positiva (RPP), razões de probabilidade negativa (RPN), razão de chance diagnóstica (RCD), e intervalos de confiança (IC) de 95%. O valor da RCD variou de 0 a infinito,

e o valor mais alto indicou a capacidade discriminatória maior dos métodos diagnósticos.<sup>14</sup> A curva SROC foi estabelecida com base em sensibilidade e especificidade, e quanto mais próxima a área sob a curva (AUC) estiver de 1, mais alta será a validade diagnóstica.<sup>15</sup> Os testes Q de Cochran e  $I^2$  foram usados para avaliar a heterogeneidade,<sup>16</sup> e  $p > 0,05$  e/ou  $I^2 > 50\%$  indicava heterogeneidade significativa entre os estudos. A análise de correlação de Spearman foi usada para avaliar o efeito de limiar, e  $p < 0,05$  indicava um efeito de limiar significativo.<sup>17</sup> O gráfico de funil de Deek foi usado para avaliar se havia viés de publicação significativo entre os estudos,<sup>18</sup> enquanto o nomograma de Fagan foi usado para avaliar a utilidade clínica do NT-proBNP.<sup>19</sup> Foi realizada a análise de sensibilidade usando um modelo gráfico para avaliar se o mesmo tinha algum possível erro de especificação, bondade do ajuste, para identificar pontos de dados anormais e possivelmente influentes.<sup>20</sup>

## Resultados

### Triagem da literatura

Os processos e resultados da coleta de literatura são apresentados na Figura 1. Foram obtidos 450, 146 e 29 artigos dos bancos de dados de Embase, PubMed e biblioteca

Cochrane, respectivamente. Um total de 494 artigos passaram pela triagem após a eliminação de duplicatas. Entre eles, 483 artigos foram retirados após a leitura dos títulos e resumos. Em seguida, após a leitura integral dos artigos, 4 outros artigos também foram eliminados. Além disso, a busca manual não conseguiu identificar publicações que atenderam aos requisitos. Por fim, 7 artigos<sup>12,21-26</sup> foram incluídos nesta análise.

### Características dos artigos incluídos

Um total de 7 artigos foi incorporado a este estudo. Entre eles, o estudo de Nicol et al.<sup>25</sup> continha dois conjuntos de dados, o estudo de Palladini et al.<sup>26</sup> continha três conjuntos de dados, e os outros cinco estudos continham um conjunto de dados cada um. Portanto, foram incluídos 10 conjuntos de dados no total para análises posteriores. Esses sete estudos, publicados entre 2003 e 2020, envolvendo 810 sujeitos no total (incluindo 490 pacientes com comprometimento por AC e 320 controles), e foram conduzidos na Holanda, na Alemanha, na França, na Itália e em outros países. Além disso, todos os níveis de NT-proBNP foram detectados por imunoensaio nos estudos incluídos. Entre eles, 4 estudos focaram em amiloidose AL, 2 estudos incluíram amiloidose TTR, e os demais estudos incorporaram amiloidose AL e TTR. Entretanto, a amiloidose foi confirmada por biópsia em 6 estudos, exceto no estudo de

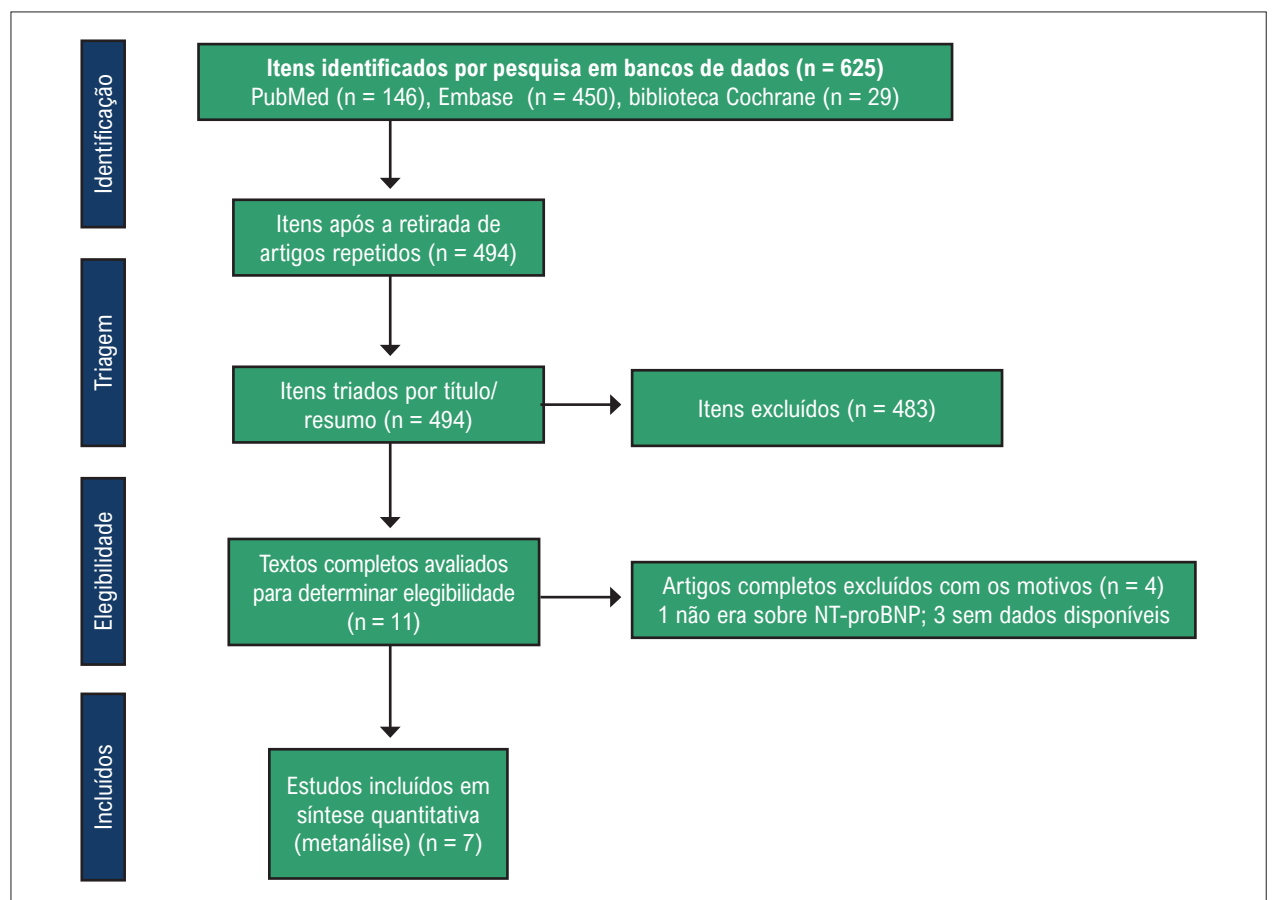


Figura 1 – Os processos e resultados da busca de literatura.

Damy et al.,<sup>21</sup> que não informaram a estratégia de diagnóstico. As características desses 7 estudos, incluindo os critérios de comprometimento cardíaco e limiares diagnósticos, foram sintetizadas na Tabela 1. Entre os 7 estudos incluídos, 5<sup>12,21-23,25</sup> geraram análise diferencial sobre a idade dos sujeitos, e 4 estudos<sup>12,21-23</sup> compararam a diferença de sexo entre casos e controles. Nesses estudos, Damy et al.<sup>21</sup> encontraram diferenças significativas associadas ao sexo e à idade dos sujeitos do estudo ( $p < 0,05$ ); as amostras incluídas por Klaassen et al. foram significativamente diferentes em idade ( $p < 0,05$ ); e outras comparações com  $p \geq 0,05$  foram consideradas como equivalentes em relação a idade e/ou sexo. Outros três estudos de Nicol<sup>25</sup> e Palladini et al.<sup>24,26</sup> não compararam diferenças de idade e/ou sexo. Em seguida, foi utilizado o QUADAS 2 para fazer a avaliação de qualidade das publicações, e os resultados demonstraram um risco baixo de viés e alta qualidade da metodologia dos estudos envolvidos (Figura suplementar 1).

### Valor diagnóstico do NT-proBNP

Um total de 7 artigos (10 conjuntos de dados de população) relataram os resultados dos níveis de NT-proBNP no diagnóstico das lesões cardíacas em pacientes com amiloidose, e a análise de correlação de Spearman sugeriu que  $\rho = 1,00$  é o resultado que indicou que não havia efeito de limiar significativo. Em seguida, foi estabelecido um modelo de efeito misto bivariado para investigar o valor diagnóstico do NT-proBNP na lesão cardíaca com base em

indicadores diferentes, e os testes de Cochran e  $I^2$  foram aplicados para analisar a heterogeneidade entre estudos. Os resultados (Figura 2) demonstraram que a sensibilidade e a especificidade estimadas eram 0,93 e 0,84, respectivamente. Não houve heterogeneidade significativa em sensibilidade ( $p = 0,67$ ,  $I^2 = 0,0\%$ ), mas houve uma heterogeneidade significativa em especificidade ( $p = 0,01$ ,  $I^2 = 58,86\%$ ) entre os estudos. Na Figura 3, o valor combinado da RPP era 5,77 com uma heterogeneidade significativa entre estudos ( $p = 0,01$ ,  $I^2 = 34,74\%$ ), enquanto o valor para RPN era 0,80 sem heterogeneidade significativa ( $p = 0,79$ ,  $I^2 = 0,0\%$ ). A Figura 4A mostra que esses conjuntos de dados eram significativamente heterogêneos na RCD ( $p < 0,01$ ,  $I^2 = 84,77\%$ ), com uma estimativa combinada de 69,53 A AUC da SROC era 0,95 e esses estudos não foram significativamente distribuídos em uma forma curvilínea (Figura 4B), sugerindo uma grande validade diagnóstica do NT-proBNP na lesão cardíaca.

### Utilidade clínica do NT-proBNP

Em seguida, foi realizado um nomograma de Fagan para avaliar a utilidade clínica do NT-proBNP, conforme ilustrado na Figura 5, e o gráfico do nomograma de Fagan apresentou a probabilidade pré-teste, a RPP, a RPN e a probabilidade pós-teste do NT-proBNP no diagnóstico da injúria cardíaca. Os resultados sugeriram que a probabilidade pré-teste com lesão cardíaca era de 60,5%, e a probabilidade pós-teste era 90% e 8% para pacientes com resultado positivo e negativo,

Tabela 1 - Características dos 7 estudos incluídos nesta metanálise

Estudo	Área	Comprovação da amiloidose	Tipo de amiloidose	Critério de comprometimento cardíaco	N	Caso/Controle			Corte, pg/ml	VP	FP	FN	VN
						n	Idade, anos	Sexo masculino, n (%)					
Cappelli, F <sup>12</sup> 2014	Itália	Biópsia	AL	DVD	76	23/53	70,7±9,2/ 68,9±10,1	9 (39,1)/ 24 (45,3)	≥2977	20	8	3	45
Damy, T <sup>21</sup> 2013	França	NR	TTR	DVE	36	26/10	65(56-74)/ 40 (33-56) *	20 (76,9)/ 3 (30,0) *	≥82	24	1	2	9
Klaassen, SHC <sup>22</sup> 2017	Holanda	Biópsia	TTR	Anormalidades da parede miocárdica estrutural e/ou distúrbio de condução	77	39/38	59,3±10,9/ 46,1±13,0 *	25 (64,1)/ 18 (47,4)	≥125	36	13	3	25
Lehrke, S <sup>23</sup> 2009	Alemanha	Biópsia	AL ou TTR	Biópsia cardíaca positiva e/ou HVE	34	25/9	55,5±11,0/ 59,8±7,8	10 (40,0)/ 6 (66,7)	≥1736,5	23	3	2	6
Nicol, M <sup>25</sup> 2020	França	Biópsia	AL	RMC e biópsia endomiocárdica	114	82/32	66 (58-73)/ 68 (60-76)	NR	≥850	75	8	7	24
					73	48/25	NR	NR	≥850	44	1	4	24
Palladini, G <sup>24</sup> 2003	Itália	Biópsia	AL	Sintomas clínicos de insuficiência cardíaca, HVE	152	90/62	61 (34-78) #	NR	≥152	84	6	6	56
Palladini, G <sup>26</sup> 2012	Itália	Biópsia	AL	Espessura da parede do ventrículo esquerdo > 12 mm	109	62/47	62 (29-83) #	63 (58) #	≥332	62	5	0	42
					77	54/23	64 (35-85) #	34 (44) #	≥543	50	2	4	21
					62	41/21	65 (38-82) #	33 (53) #	≥2642	38	6	3	15

AL: cadeia leve de amiloide; TTR: relacionada à transtirretina hereditária; RMC: ressonância magnética cardíaca; DVD: disfunção do ventrículo direito; DVE: disfunção do ventrículo esquerdo; HVE: hipertrofia do ventrículo esquerdo; NR: não relatado; VP: verdadeiro positivo; FP: falso positivo; FN: falso negativo; VN: verdadeiro negativo. #, dados da amostra total. As significâncias estatísticas de todos os estudos, com exceção do de Palladini et al.<sup>24,26</sup>, foram definidas como  $p < 0,05$ , e \* indica a diferença estatística.

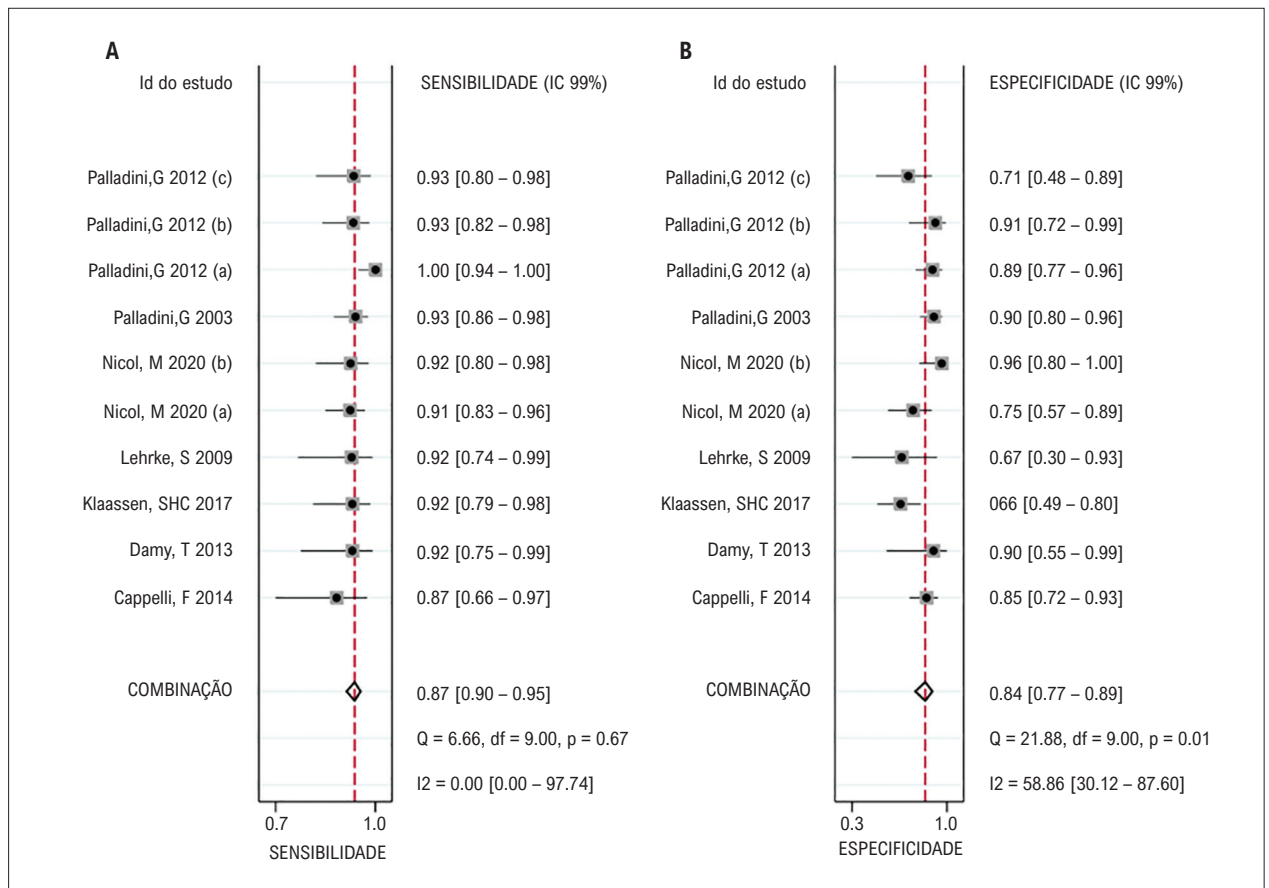


Figura 2 – Gráficos de floresta de estimativas de sensibilidade (A) e especificidade (B) no diagnóstico do NT-proBNP para lesão cardíaca de 10 conjuntos de dados.

respectivamente. Isso significa que, após o diagnóstico do NT-proBNP, a probabilidade de desenvolvimento de lesão cardíaca nas populações com NT-proBNP positivo era de 90%, enquanto a possibilidade em populações com NT-proBNP negativo era de apenas 8%.

#### Análise de sensibilidade e teste de viés da publicação

Em seguida, o modelo gráfico foi realizado para análise de sensibilidade. Os resultados sugeriram uma grande bondade do ajuste de base residual do modelo (Figura 6A), que basicamente se conformava à premissa de normalidade bivariada (Figura 6B). Também se identificou que cada estudo independente não tinha efeito significativo nos resultados combinados do modelo, e nenhum outlier foi identificado (Figura 6C-D). Por último, foi criado um gráfico de funil de Deek para testar o viés da publicação, e os resultados na Figura 7 sugeriram que não havia viés de publicação, com um  $p = 0,31$  no teste de assimetria. Esses achados propõem resultados combinados estáveis e confiáveis nesta metanálise.

#### Discussão

O diagnóstico de comprometimento cardíaco em pacientes com amiloidose geralmente é atrasado pela diversidade de

manifestações clínicas, resultando, portanto, em um prognóstico ruim.<sup>5</sup> Relata-se que uma vez que a amiloidose AL apresenta sintomas de insuficiência cardíaca congestiva, pacientes não tratados têm uma sobrevivência mediana de menos de 6 meses.<sup>2</sup> Portanto, é essencial desenvolver um biomarcador relacionado à AC para melhorar a eficiência do diagnóstico precoce. O NT-proBNP tem sido usado como um biomarcador potencial para se avaliar a gravidade do comprometimento cardíaco na amiloidose AL,<sup>27</sup> mas o papel independente do comprometimento por AC e sua especificidade diagnóstica não foram totalmente investigados. Dessa forma, realizamos esta metanálise com base em 7 artigos, e avaliamos a influência do NT-proBNP no diagnóstico do comprometimento por AC. Nossos resultados sugerem que o NT-proBNP tem valores diagnósticos significativos para lesão cardíaca em pacientes com amiloidose, com uma sensibilidade de 0,93, uma especificidade de 0,84, uma RPP de 5,77, uma RPN de 0,08 e uma RCD de 69,53. A AUC da curva SROC também é próxima a 1 (0,95), demonstrando, portanto, uma grande validade diagnóstica do NT-proBNP.

Relata-se que a destruição local de cardiomiócitos leva a níveis elevados de NT-proBNP, e o aumento do nível de NT-proBNP poderia ser considerado um preditor de comprometimento cardíaco antes do surgimento da insuficiência cardíaca.<sup>7</sup> Banyersad et al. também identificaram uma correlação entre

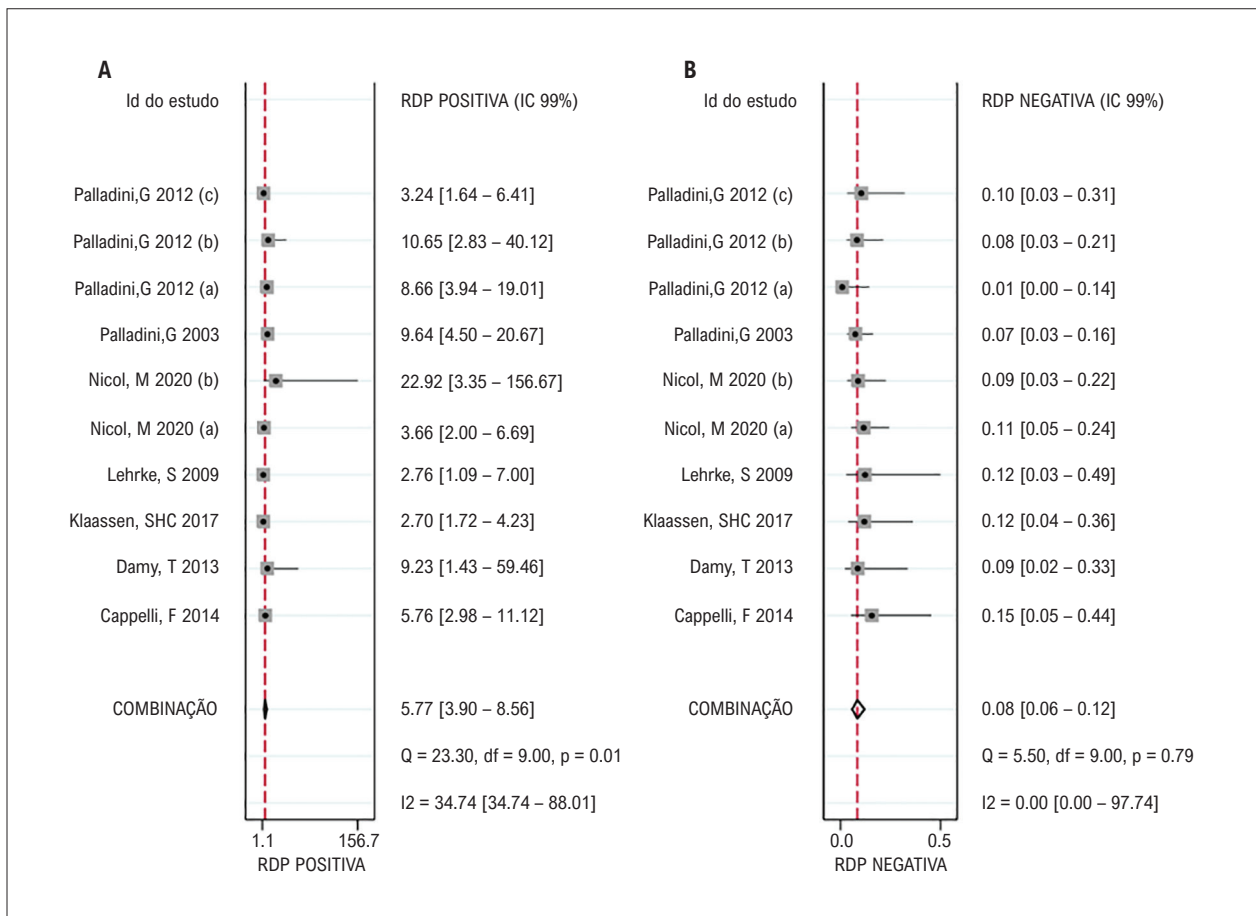
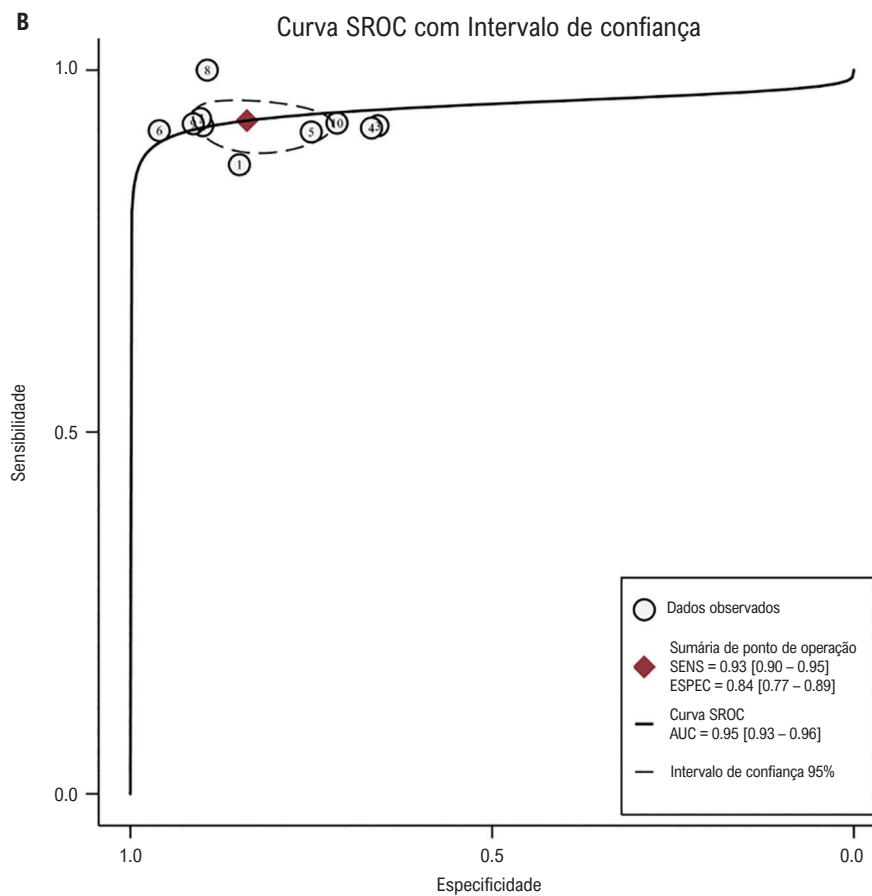
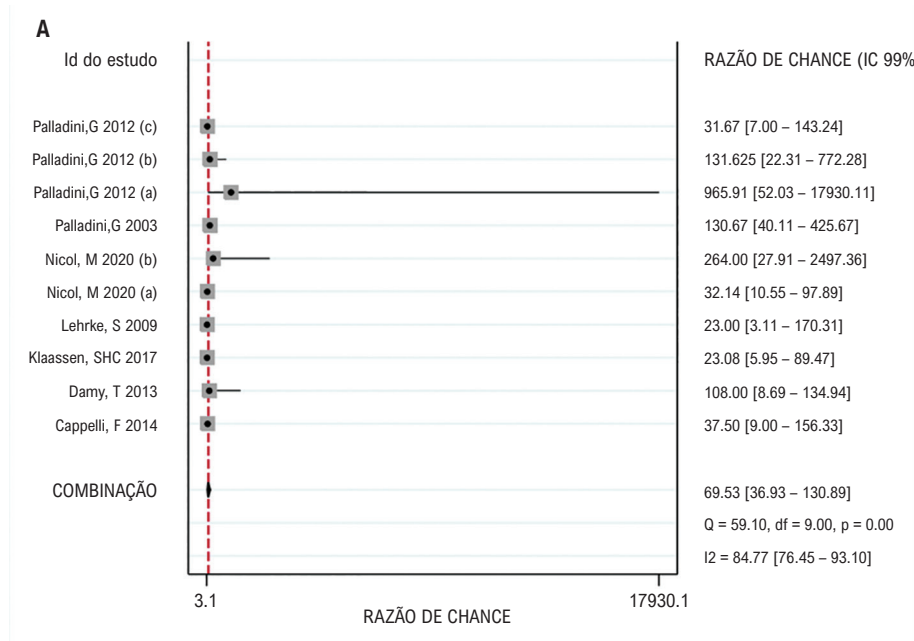


Figura 3 – Gráficos de floresta de estimativas de RPP (A) e RPN (B) no diagnóstico do NT-proBNP para lesão cardíaca de 10 conjuntos de dados.

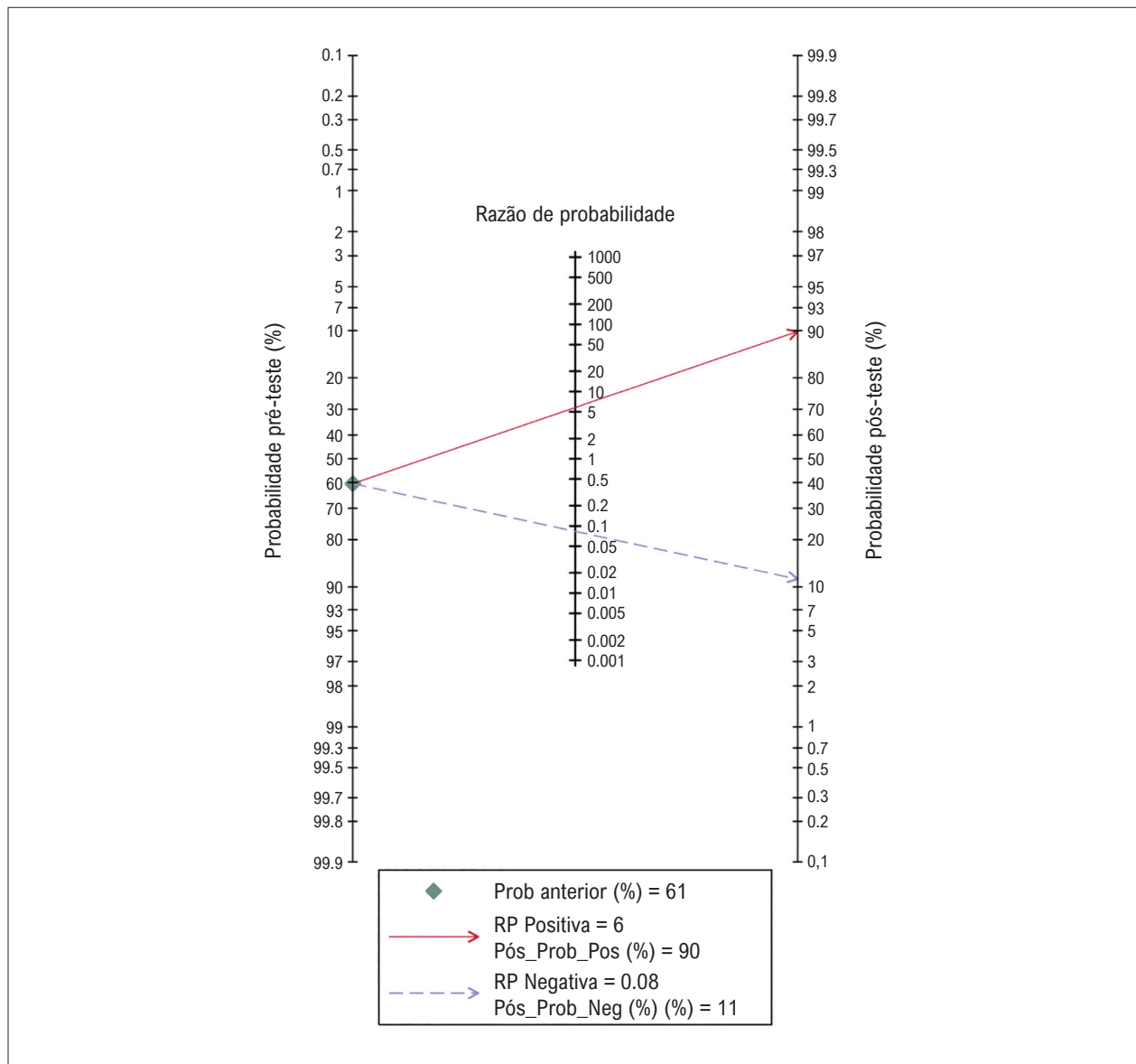
doença cardíaca e NT-proBNP em 100 pacientes com amiloidose AL detectada por imagens por ressonância magnética nuclear.<sup>28</sup> Além disso, a mortalidade após 1 ano de 125 pacientes com amiloidose AL pode ser prevista pela análise de estratificação de risco de NT-proBNP e cTn.<sup>29</sup> Em relação a um mecanismo de regulação potencial da expressão do NT-proBNP no amiloide em cardiomiócitos, Shi et al. propuseram que proteínas de cadeia leve isoladas de tecidos com cardiomiopatia amiloide podem induzir o sinal de proteínas quinases ativadas por mitógenos p38 (MAPK), contribuindo, dessa forma, para o stress oxidativo e a morte de cardiomiócitos.<sup>30</sup> Além disso, para a amiloidose AL, o sinal MAPK poderia mediar a transcrição de BNP, e sua interação pode suportar o efeito tóxico de proteínas de cadeia leve.<sup>31</sup> Em combinação com os achados acima, especula-se que a expressão do NT-proBNP poderia ser diretamente regulada pela via de transdução de sinal MAPK induzida por proteínas de cadeia leve em cardiomiócitos, e o aumento do nível de expressão do NT-proBNP pode prever o ataque da insuficiência cardíaca.

Há uma variedade de estudos com foco na influência do NT-proBNP no comprometimento cardíaco incluindo insuficiência cardíaca, cardiomiopatia e infarto do miocárdio. Uma metanálise relacionada relatou que a sensibilidade e

a especificidade do nível de NT-proBNP na diferenciação da efusão associada a insuficiência cardíaca era de 94%, com uma RPP de 15,2 e uma RPN de 0,06.<sup>32</sup> O aumento do nível de NT-proBNP também demonstra uma forte capacidade de prever o prognóstico de cardiomiopatia.<sup>33</sup> Além disso, pela comparação ao índice de risco cardíaco revisado, o biomarcador NT-proBNP de alta sensibilidade pode melhorar a previsão do infarto do miocárdio após uma grande cirurgia não cardíaca.<sup>34</sup> Esses achados corroboram nossas conclusões, mas Januzzi et al. propuseram ainda que o nível de NT-proBNP estava relacionado à gravidade dos sintomas de insuficiência cardíaca, e a sensibilidade e a especificidade da insuficiência cardíaca variaram entre as várias faixas etárias.<sup>35</sup> Neste estudo, não se observou uma relação direta entre idade e os níveis de NT-proBNP, e não foi possível confirmar a importância da idade no comprometimento por AC diagnosticado por NT-proBNP. Além disso, estudos também identificaram que sujeitos do sexo feminino têm níveis mais altos de NT-proBNP do que sujeitos do sexo masculino de idades equivalentes.<sup>36</sup> Portanto, será realizada análise estratificada posteriormente para explorar as diferenças dos marcadores NT-proBNP com base em desempenho analítico, para proporcionar informações diagnósticas mais precisas para pacientes com comprometimento por AC em estratificações clínicas diferentes.



**Figura 4** – Validade diagnóstica do NT-proBNP para lesão cardíaca. A. Gráficos de floresta de estimativas de RCD de 10 conjuntos de dados. B. As curvas SROC mostram a validade diagnóstica do NT-proBNP na lesão cardíaca com AUC de 0,95.



**Figura 5** – Utilidade clínica do NT-proBNP. O gráfico do nomograma de Fagan mostra a probabilidade pré-teste, a RPP, a RPN e a probabilidade pós-teste do NT-proBNP para o diagnóstico da injúria cardíaca.

As vantagens deste estudo incluem o fato de que o estudo incorporado tinha metodologia altamente qualificada, e o viés de confusão era pequeno. Além disso, não houve viés de publicação significativo neste estudo, e a análise de influência também sugeria que os resultados combinados não foram afetados por cada estudo independente. Mais importante, os resultados combinados de todos os indicadores foram relativamente consistentes, sugerindo que o NT-proBNP tinha um alto valor de aplicação no diagnóstico de lesão cardíaca em pacientes com amiloidose, e os resultados foram estáveis e confiáveis. Embora nossos resultados sugiram alta sensibilidade e especificidade do NT-proBNP no diagnóstico do comprometimento por AC, a heterogeneidade significativa em especificidade, RPP e RCD entre os estudos incluídos foi uma das limitações. No entanto, também havia diferenças

nos critérios diagnósticos, tipos de amiloidose e critérios para se determinar lesões cardíacas entre os sujeitos. Entretanto, devido ao tamanho limitado da amostra de estudos incluídos, é difícil explorar a fonte de heterogeneidade por métodos quantitativos, tais como a metarregressão. Segundo todos os estudos incluídos foram realizados em populações europeias, com uma generalização ruim dos resultados. Ainda é necessário realizar estudos de alta qualidade na Ásia, na África e em outras regiões para validar o desempenho dos resultados.

## Conclusão

Para concluir, este estudo sugere que o NT-proBNP desempenha um papel positivo no diagnóstico precoce do comprometimento cardíaco em pacientes com amiloidose.



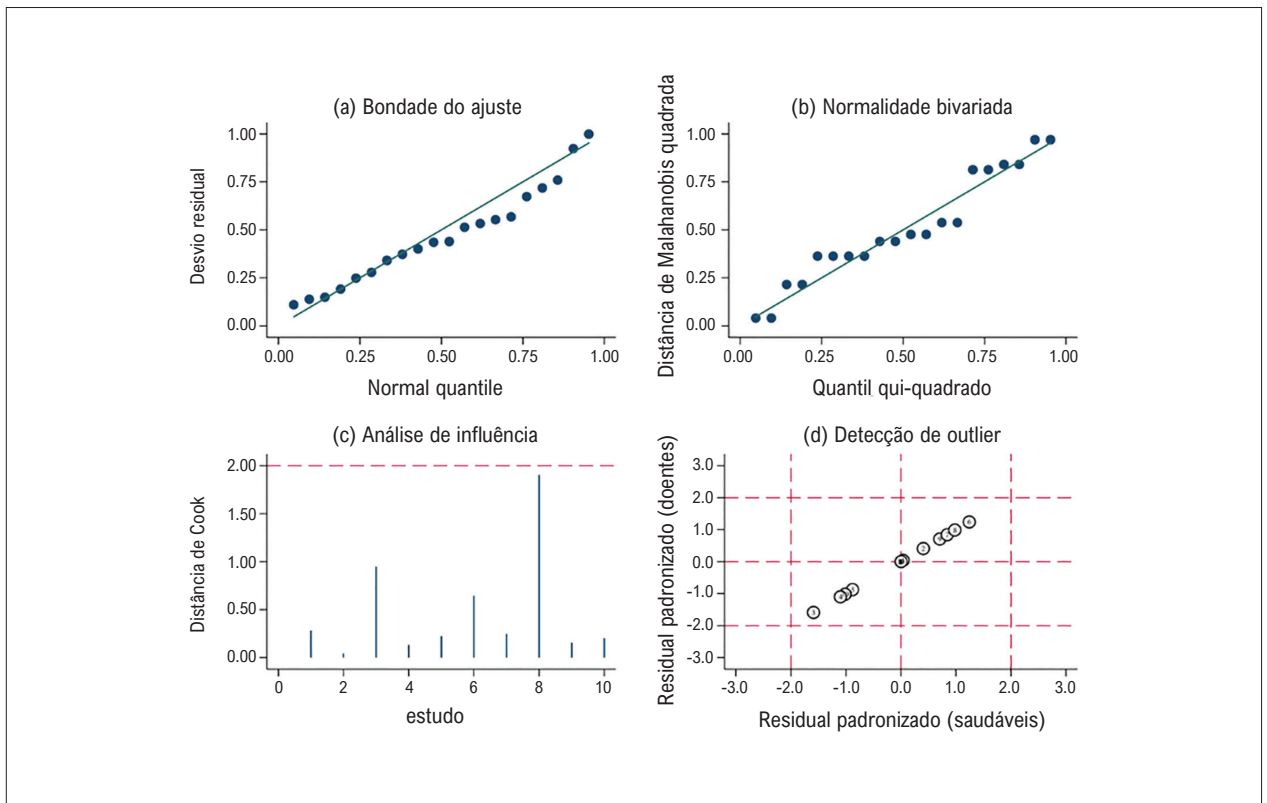


Figura 6 – Análise de sensibilidade em um modelo gráfico. A-B mostram a bondade do ajuste e normalidade bivariada do modelo. C. Análise de influência do estudo independente nos resultados combinados. D. Detecção de outliers do estudo independente.

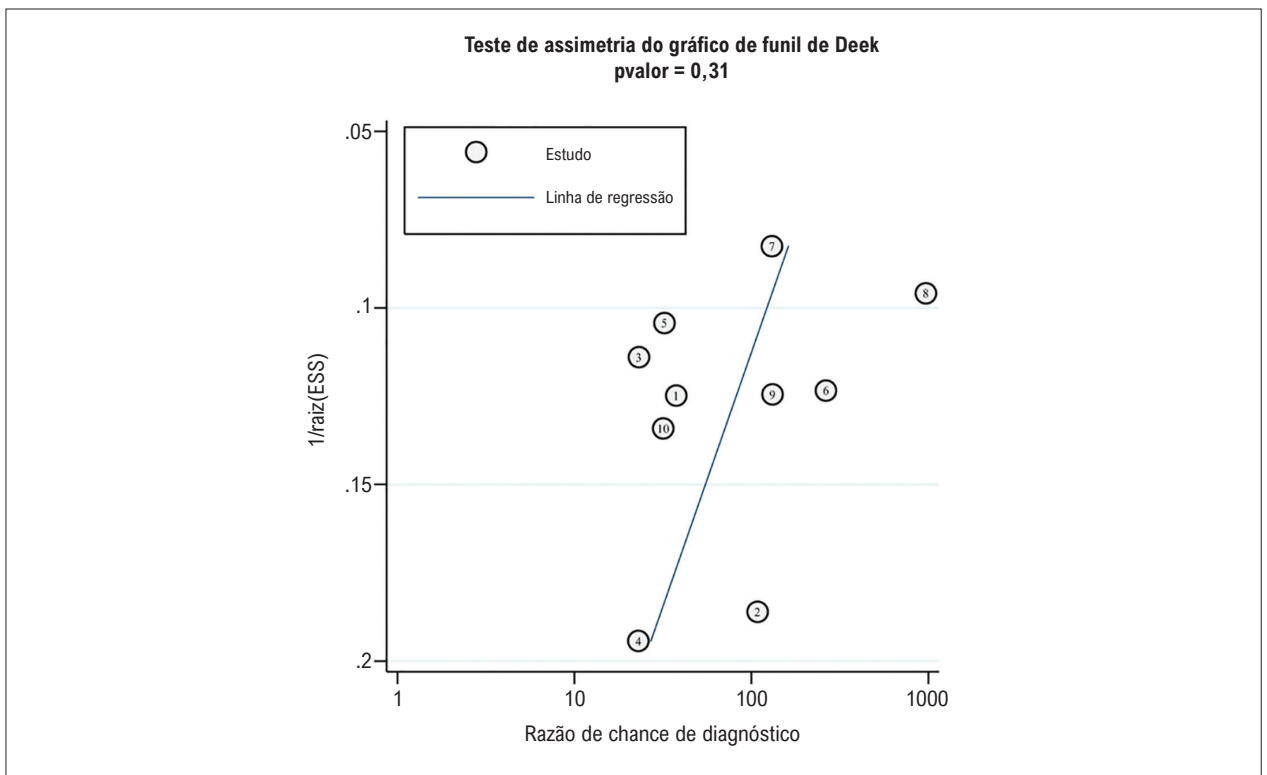


Figura 7 – Teste de viés de publicação. O gráfico de funil de Deek mostra o viés da publicação no teste de assimetria

Estudos em larga escala em outras regiões e raças são necessários para verificar a extrapolação dos resultados.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados e Redação do manuscrito: Zhang Y; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Chauolu H.

### Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

## Referências

- Eisenberg D, Jucker M. The Amyloid State of Proteins in Human Diseases. *Cell*. 2012;148(6):1188-203. doi: 10.1016/j.cell.2012.02.022.
- Puig-Carrion GD, Reyentovich A, Katz SD. Diagnosis and Treatment of Heart Failure in Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Clin Auton Res*. 2019;29(Suppl 1):45-53. doi: 10.1007/s10286-019-00629-5.
- Rubin J, Maurer MS. Cardiac Amyloidosis: Overlooked, Underappreciated, and Treatable. *Annu Rev Med*. 2020;71:203-19. doi: 10.1146/annurev-med-052918-020140.
- Ternacle J, Krapf L, Mohty D, Magne J, Nguyen A, Galat A, et al. Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(21):2638-51. doi: 10.1016/j.jacc.2019.09.056.
- Singh V, Falk R, Di Carli MF, Kijewski M, Rapezzi C, Dorbala S. State-of-the-art Radionuclide Imaging in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *J Nucl Cardiol*. 2019;26(1):158-73. doi: 10.1007/s12350-018-01552-4.
- Yamamoto H, Yokochi T. Transthyretin Cardiac Amyloidosis: An Update on Diagnosis and Treatment. *ESC Heart Fail*. 2019;6(6):1128-39. doi: 10.1002/ehf2.12518.
- Bhogal S, Ladia V, Sitwala P, Cook E, Bajaj K, Ramu V, et al. Cardiac Amyloidosis: An Updated Review With Emphasis on Diagnosis and Future Directions. *Curr Probl Cardiol*. 2018;43(1):10-34. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2017.04.003.
- Merlini G, Lousada I, Ando Y, Dispenzieri A, Gertz MA, Grogan M, et al. Rationale, Application and Clinical Qualification for NT-proBNP as a Surrogate End Point in Pivotal Clinical Trials in Patients with AL Amyloidosis. *Leukemia*. 2016;30(10):1979-86. doi: 10.1038/leu.2016.191.
- Oremus M, McKelvie R, Don-Wauchope A, Santaguida PL, Ali U, Balion C, et al. A Systematic Review of BNP and NT-proBNP in the Management of Heart Failure: Overview and Methods. *Heart Fail Rev*. 2014;19(4):413-9. doi: 10.1007/s10741-014-9440-0.
- Mavrogeni SI, Vartela V, Ntalianis A, Vretou R, Ikonomidis I, Tselegkidou M, et al. Cardiac Amyloidosis: In Search of the Ideal Diagnostic Tool. *Herz*. 2021;46(Suppl 1):9-14. doi: 10.1007/s00059-019-04871-5.
- Palladini G, Barassi A, Klersy C, Pacciolla R, Milani P, Sarais G, et al. The Combination of High-sensitivity Cardiac Troponin T (hs-cTnT) at Presentation and Changes in N-Terminal Natriuretic Peptide Type B (NT-proBNP) After Chemotherapy Best Predicts Survival in AL Amyloidosis. *Blood*. 2010;116(18):3426-30. doi: 10.1182/blood-2010-05-286567.
- Cappelli F, Baldasseroni S, Bergesio F, Padeletti L, Attanà P, Pignone AM, et al. Biohumoral Markers as Predictor of Right Ventricular Dysfunction in AL Amyloidosis. *Amyloid*. 2014;21(2):97-102. doi: 10.3109/13506129.2014.884971.
- Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529-36. doi: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009.
- Glas AS, Lijmer JG, Prins MH, Bossuyt PM. The Diagnostic Odds Ratio: A Single Indicator of test Performance. *J Clin Epidemiol*. 2003;56(11):1129-35. doi: 10.1016/s0895-4356(03)00177-x.
- Moses LE, Shapiro D, Littenberg B. Combining Independent Studies of a Diagnostic Test into a Summary ROC Curve: Data-analytic Approaches and Some Additional Considerations. *Stat Med*. 1993;12(14):1293-316. doi: 10.1002/sim.4780121403.
- Higgins JP, Thompson SC, Deeks JJ, Altman DG. Measuring Inconsistency in Meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60. doi: 10.1136/bmj.327.7414.557.
- Devillé WL, Buntinx F, Bouter LM, Montori VM, de Vet HC, van der Windt DA, et al. Conducting Systematic Reviews of Diagnostic Studies: Didactic Guidelines. *BMC Med Res Methodol*. 2002;2:9. doi: 10.1186/1471-2288-2-9.
- Deeks JJ, Macaskill P, Irwig L. The Performance of Tests of Publication Bias and Other Sample Size Effects in Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy was Assessed. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(9):882-93. doi: 10.1016/j.jclinepi.2005.01.016.
- Fagan TJ. Letter: Nomogram for Bayes theorem. *N Engl J Med*. 1975;293(5):257. doi: 10.1056/NEJM197507312930513.
- Dwamena B. MIDAS: Stata Module for Meta-Analytical Integration of Diagnostic Test Accuracy Studies. Boston: Boston College; 2007.
- Damy T, Deux JF, Moutereau S, Guendouz S, Mohty D, Rappeneau S, et al. Role of Natriuretic Peptide to Predict Cardiac Abnormalities in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Amyloid*. 2013;20(4):212-20. doi: 10.3109/13506129.2013.825240.
- Klaassen SHC, Tromp J, Nienhuis HLA, van der Meer P, van den Berg MP, Blokzijl H, et al. Frequency of and Prognostic Significance of Cardiac Involvement at Presentation in Hereditary Transthyretin-Derived Amyloidosis and the Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide. *Am J Cardiol*. 2018;121(1):107-12. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.09.029.
- Lehrke S, Steen H, Kristen AV, Merten C, Lossnitzer D, Dengler TJ, et al. Serum Levels of NT-proBNP as Surrogate for Cardiac Amyloid Burden: New Evidence from Gadolinium-enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients with Amyloidosis. *Amyloid*. 2009;16(4):187-95. doi: 10.3109/13506120903421538.
- Palladini G, Campana C, Klersy C, Balduini A, Vadacca G, Perfetti V, et al. Serum N-Terminal Pro-brain Natriuretic Peptide is a Sensitive Marker of Myocardial Dysfunction in AL Amyloidosis. *Circulation*. 2003;107(19):2440-5. doi: 10.1161/01.CIR.0000068314.02595.B2.

## Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação acadêmica

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

## Aprovação ética e consentimento informado

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

25. Nicol M, Baudet M, Brun S, Harel S, Royer B, Vignon M, et al. Diagnostic Score of Cardiac Involvement in AL Amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(5):542-8. doi: 10.1093/ehjci/jez180.
26. Palladini G, Foli A, Milani P, Russo P, Albertini R, Lavatelli F, et al. Best Use of Cardiac Biomarkers in Patients with AL Amyloidosis and Renal Failure. *Am J Hematol*. 2012;87(5):465-71. doi: 10.1002/ajh.23141.
27. Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Virot P, et al. Cardiac Amyloidosis: Updates in Diagnosis and Management. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106(10):528-40. doi: 10.1016/j.acvd.2013.06.051.
28. Banyersad SM, Fontana M, Maestrini V, Sado DM, Captur G, Petrie A, et al. T1 Mapping and Survival in Systemic Light-Chain Amyloidosis. *Eur Heart J*. 2015;36(4):244-51. doi: 10.1093/eurheartj/ehu444.
29. Kristen AV, Rinn J, Hegenbart U, Lindenmaier D, Merkle C, Röcken C, et al. Improvement of risk assessment in systemic light-chain amyloidosis using human placental growth factor. *Clin Res Cardiol*. 2015;104(3):250-7. doi: 10.1007/s00392-014-0779-y.
30. Shi J, Guan J, Jiang B, Brenner DA, Del Monte F, Ward JE, et al. Amyloidogenic Light Chains Induce Cardiomyocyte Contractile Dysfunction and Apoptosis via a Non-canonical p38alpha MAPK Pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(9):4188-93. doi: 10.1073/pnas.0912263107.
31. Koivisto E, Kaikkonen L, Tokola H, Pikkarainen S, Aro J, Pennanen H, et al. Distinct Regulation of B-type Natriuretic Peptide Transcription by p38 MAPK Isoforms. *Mol Cell Endocrinol*. 2011;338(1-2):18-27. doi: 10.1016/j.mce.2011.02.015.
32. Porcel JM. Utilization of B-Type Natriuretic Peptide and NT-proBNP in the Diagnosis of Pleural Effusions Due to Heart Failure. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17(4):215-9. doi: 10.1097/MCP.0b013e3283455cda.
33. Stämpfli SF, Erhart L, Hagenbuch N, Stähli BE, Gruner C, Greutmann M, et al. Prognostic Power of NT-proBNP in Left Ventricular Non-compaction Cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2017;236:321-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.02.064.
34. Kopec M, Duma A, Helwani MA, Brown J, Brown F, Gage BF, et al. Improving Prediction of Postoperative Myocardial Infarction With High-Sensitivity Cardiac Troponin T and NT-proBNP. *Anesth Analg*. 2017;124(2):398-405. doi: 10.1213/ANE.0000000000001736.
35. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordóñez-Llanos J, Santalo-Bel M, et al. NT-proBNP Testing for Diagnosis and Short-term Prognosis in Acute Destabilized Heart Failure: An International Pooled Analysis of 1256 Patients: The International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J*. 2006;27(3):330-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehi631.
36. McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, Luchner A, Hildebrandt P, Dargie HJ. NT-proBNP and the Diagnosis of Heart Failure: A Pooled Analysis of Three European Epidemiological Studies. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(3):269-73. doi: 10.1016/j.ejheart.2004.01.010.

#### \*Material suplementar

Para visualizar a figura suplementar, por favor, clique aqui.

Para visualizar as tabelas suplementares, por favor, clique aqui.

