

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE -  
MESTRADO

**ALEXANDRE GUILHERME RIBEIRO DE CARVALHO**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O PEPTÍDEO NATRITURÉTICO DO TIPO B E  
EVOLUÇÃO CLÍNICA NO TROMBOEMBOLISMO PULMONAR: ESTUDO EM  
UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

***São Luis***

***2010***

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**ALEXANDRE GUILHERME RIBEIRO DE CARVALHO**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O PEPTÍDEO NATRITURÉTICO DO TIPO B E  
EVOLUÇÃO CLÍNICA NO TROMBOEMBOLISMO PULMONAR: ESTUDO EM  
UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Mestrado - da Universidade Federal do Maranhão, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. João Batista Santos Garcia

São Luis

2010

Carvalho, Alexandre Guilherme Ribeiro de  
Associação entre o Peptídeo Natriurético do Tipo B e  
Evolução Clínica no Tromboembolismo Pulmonar: Estudo  
em Unidade de Terapia Intensiva / Alexandre Guilherme  
Ribeiro de Carvalho. – São Luís, UFMA 2010.

39 folhas.

Impresso por computador (fotocópia).

Orientador: João Batista Santos Garcia.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) –  
Universidade Federal do Maranhão, 2010.

1. Tromboembolismo Pulmonar – peptídeo natriurético.

I. Garcia, João Batista Santos (orientador) II. Título.

**CDU: 616\_005.6-085:612.39**

**ALEXANDRE GUILHERME RIBEIRO DE CARVALHO**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O PEPTÍDEO NATRITURÉTICO DO TIPO B  
E EVOLUÇÃO CLÍNICA NO TROMBOEMBOLISMO PULMONAR:  
ESTUDO EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Mestrado da Universidade Federal do Maranhão, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

BANCA EXAMINADORA

---

**Prof. Dr. João Batista Santos Garcia (Orientador)**

Doutor em Medicina  
Universidade Federal do Maranhão

---

**Prof. Dr. Marcio Soares**

Doutor em Clínica Médica  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

---

**Prof. Dr. Vinicius Jose da Silva Nina**

Doutor em Medicina  
Universidade Federal do Maranhão

---

**Prof. Dr. Alcimar Nunes Pinheiro**

Doutor em Medicina  
Universidade Federal do Maranhão

Para minha avó, Carmelina de Jesus Ribeiro  
(*in memorium*), segunda mãe  
que ajudou a formar meu caráter.

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Juarez Coelho de Carvalho e Maria Graciete Ribeiro de Carvalho, que sempre investiram em minha formação, muitas das vezes sacrificando as próprias necessidades.

A minha esposa, Márcia Vieira Medeiros, pelo incentivo constante e cumplicidade incondicionais.

Aos meus filhos, Marcell, Lucas e Laura, que são a razão de meu viver.

A todos os colegas e amigos do mestrado, turma 2008, por me devolverem a jovialidade da sala de aula mais uma vez.

Ao Professor Doutor João Batista Santos Garcia, meu orientador, pela competência, seriedade e paciência.

Aos amigos diretores e sócios do UDI Hospital, pela benevolência com que contornaram minha ausência do hospital durante o curso.

A todos os professores do Mestrado em Ciências da Saúde, pelo alto nível acadêmico e inspiração permanentes.

Ao Professor Doutor Antonio Augusto Moura da Silva, mestre em sua essência e contínuo incentivador de aprimoramento pessoal.

A Professora Doutora Alcione Miranda dos Santos, por ter me despertado para a beleza contida nos números.

Agradecimento especial a Doutora Edilene Coelho de Souza Novaes, grande amiga e companheira de trabalho, sem a qual este trabalho simplesmente não existiria.

Muitos temores nascem do cansaço e da solidão.

Autor desconhecido

## RESUMO

A avaliação clínica de pacientes acometidos de tromboembolismo pulmonar (TEP) e estabilidade hemodinâmica (TEP submaciço) tem baixa acurácia prognóstica, sendo necessária avaliação complementar. Métodos simples e de baixo custo têm surgido, como, por exemplo, a dosagem plasmática do peptídeo natriurético do tipo B (BNP). Este estudo avalia se, em pacientes com TEP agudo, o nível plasmático do BNP está associado com óbito ou eventos adversos graves (EAG). Uma coorte retrospectiva de pacientes com diagnóstico de TEP foi avaliada entre junho de 2004 a junho de 2009. O diagnóstico foi confirmado por angio-tomografia computadorizada, arteriografia, cintilografia pulmonar ou uma combinação de critérios que incluíam a presença de trombose venosa profunda aguda de membros inferiores. Dados foram coletados do diagnóstico de TEP até a alta hospitalar ou óbito durante a internação. O BNP foi colhido durante a avaliação diagnóstica por suspeita de TEP. Cinquenta e seis pacientes receberam o diagnóstico de TEP. Em 10 o BNP não foi dosado (17,8%), restando 46 para inclusão. Vinte e seis (56,5%) pacientes apresentaram pelo menos um dos EAG definidos, sendo 13 (28,3%) óbitos durante a internação e 15 (33,3%) com insuficiência do ventrículo direito (IVD) ao ecocardiograma. A mediana do BNP foi de 82,4 pg/ml nos pacientes que receberam alta e 267 pg/ml nos que morreram ( $p = 0,029$ ). O BNP associou-se ao óbito (Risco Relativo [RR] 3,33, Intervalo de Confiança de 95% [IC95%] 1,04 – 10,70,  $p = 0,043$ ), com sensibilidade de 76,9% (IC95% 46,2% - 94,7%), especificidade 60,6% (IC95% 42,1% - 77,1%), valor preditivo positivo (VPP) 43,5% e valor preditivo negativo (VPN) 87%. Na análise multivariada, a associação foi mantida (RR 3,38, IC95% 1,01 – 11,43,  $p = 0,05$ ), sendo ajustada para sexo, massa do ventrículo esquerdo e clearance de creatinina. Também ocorreu associação entre o BNP e IVD com RR de 2,87 (IC95% 1,06 – 7,77,  $p = 0,037$ ), sensibilidade de 73,3% (IC95% 44,9% - 92%), especificidade de 63,3% (IC95% 43,9% - 80%), VPP 50%, VPN 82,6%. Não ocorreu associação entre o BNP e a composição de outros EAG. Em conclusão, nesta amostra, o BNP esteve associado à mortalidade e IVD em pacientes com TEP.

**Palavras chave:** peptídeo natriurético tipo B; tromboembolismo pulmonar; mortalidade; disfunção do ventrículo direito.

## ABSTRACT

Clinical evaluation of patients with pulmonary embolism (PE) and hemodynamic stability (submassive PE) has a low prognostic accuracy, requiring complimentary evaluation. Simpler and low-cost methods have emerged as, for example, plasma levels of B-type natriuretic peptide (BNP). This study evaluates whether, in patients with acute pulmonary embolism, plasma level of BNP is associated with death or serious adverse events (SAE). A retrospective cohort of patients with a diagnosis of PE was assessed between June 2004 and June 2009. Diagnosis was confirmed by angio-computed tomography scan, angiography, lung scintigraphy or a combination of criteria that included the presence of acute deep venous thrombosis of lower limbs. Data were collected from diagnosis of PE until discharge or death during hospitalization. The BNP was collected during diagnostic approach of suspected PE. Fifty six patients were diagnosed with PE. In 10 patients, BNP was not measured (17.8%), leaving 46 for analysis. Twenty-six (56.5%) patients had at least one set SAE, 13 (28.3%) died during hospitalization and 15 (33.3%) had right ventricular failure (RVF) on echocardiography. Median BNP was 82.4 pg/ml in patients who were discharged and 267 pg/ml in those who died ( $p = 0.029$ ). The BNP was associated to death (relative risk [RR] 3.33, 95%CI 1.04 to 10.70,  $p = 0.043$ ), sensitivity 76.9% (CI95% 46.2% - 94.7%), specificity 60.6% (CI95% 42.1% - 77.1%), positive predictive value (PPV) 43.5% and negative predictive value (NPV) 87%. In multivariate analysis, the association was maintained (RR 3.38, CI95% 1.01 to 11.43,  $p = 0.05$ ), after adjustment for gender, left ventricle mass and creatinine clearance. There was also an association between BNP and RVF - RR 2.87 (CI95% 1.06 to 7.77,  $p = 0.037$ ), sensitivity 73.3% (CI95% 44.9% - 92%), specificity 63.3% (CI95% 43.9% - 80%), PPV 50%, NPV 82.6%. There was no association between BNP and the composite of other SAE. In conclusion, in this sample, plasma level of BNP was associated with higher mortality and RVF in patients with PE.

**Keywords: B-type natriuretic peptide; pulmonary thromboembolism; mortality; right ventricular dysfunction.**

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>ARTIGO.....</b>	<b>15</b>
<b>2.1</b>	<b>Introdução. ....</b>	<b>15</b>
<b>2.2</b>	<b>Material e métodos.. ....</b>	<b>15</b>
<b>2.2.1</b>	<b>Critérios de inclusão e não – inclusão.....</b>	<b>15</b>
<b>2.2.2</b>	<b>Desfechos e tempo de seguimento.....</b>	<b>16</b>
<b>2.2.3</b>	<b>Coleta dos dados.....</b>	<b>16</b>
<b>2.2.4</b>	<b>Análise estatística .....</b>	<b>17</b>
<b>2.3</b>	<b>Resultados .....</b>	<b>18</b>
<b>2.4</b>	<b>Discussão .....</b>	<b>21</b>
<b>2.5</b>	<b>Conclusão.....</b>	<b>27</b>
<b>2.6</b>	<b>Referências.....</b>	<b>27</b>
<b>3</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>34</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>35</b>
	<b>APÊNDICE A – FICHA - PROTOCOLO .....</b>	<b>37</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O Tromboembolismo Pulmonar (TEP) persiste como causa significativa de morbidade, principalmente em pacientes atendidos em regime de internação hospitalar, com a mortalidade podendo chegar a 37% caso o tratamento adequado não seja instituído(Dalen, 2002; Stein, Kayali *et al.*, 2004). Na população norte-americana, se estima que 1,3% de todos os óbitos sejam causados por TEP(Horlander, Mannino *et al.*, 2003). A incidência de TEP em pacientes clínicos hospitalizados foi verificada em 0,8%(Samama, Cohen *et al.*, 1999), podendo chegar a 7% e ser responsável por 10% dos óbitos ocorridos no hospital, principalmente em pacientes cirúrgicos de alto risco(Geerts, Pineo *et al.*, 2004). Espera-se um aumento significativo desta incidência em razão da complexidade crescente das doenças e dos procedimentos diagnósticos e terapêuticos que, conseqüentemente, acarretarão períodos prolongados de restrição ao leito e maior número de intervenções invasivas(Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology, 2000).

Dados precisos quanto à incidência do TEP em nosso País são escassos. A partir de informações obtidas de publicações nacionais, pode-se sugerir que a incidência de eventos de TEP deva ser elevada, uma vez que a principal estratégia para redução de eventos, a prevenção química ou por medidas não farmacológicas, tem baixa adesão por parte dos profissionais de saúde. Rocha e colaboradores(Rocha, Braga *et al.*, 2006) avaliaram a adequação das medidas preventivas para TEP, em pacientes clínicos, em 4 hospitais (2 públicos e 2 privados) de Salvador, Bahia. Dos 208 pacientes que necessitavam de profilaxia, a mesma só estava sendo utilizada em 112 (53,8%). Porém, em apenas 70 (33,6%) pacientes as medidas de prevenção estavam sendo utilizadas corretamente. Em outro estudo(Deheinzelin, Braga *et al.*, 2006), realizado em 4 hospitais na cidade de São Paulo, 1454 pacientes foram analisados (865 clínicos e 589 cirúrgicos) em relação à adequação das medidas de prevenção para TEP. Nesta publicação, 80% da amostra estudada era classificada como de alto risco para TEP, porém apenas 566 pacientes estavam recebendo profilaxia. Destes, em 279 (49%) a utilização de métodos de prevenção não estava correta. Em relação à mortalidade por TEP em nosso País, o Estudo Multicêntrico de Embolia Pulmonar(Volschan, De Albuquerque *et al.*, 2009) demonstrou uma mortalidade hospitalar de 22,7% .

O principal critério para caracterizar TEP maciço é a presença de hipotensão arterial sistêmica(Kucher e Goldhaber, 2005). No entanto, TEP maciço é entidade incomum, sendo mais freqüentes as formas submaciças de TEP, nas quais há manutenção da pressão arterial, mas com a presença de insuficiência do ventrículo direito (IVD) subclínica. Nestes pacientes, o risco de morte é duas vezes maior do que o esperado para pacientes sem IVD, independentemente do tratamento adequado ser instituído(Kucher, Rossi *et al.*, 2005). Alguns escores prognósticos já foram validados visando à identificação de pacientes de alto risco e pior prognóstico nos casos de TEP. O Escore de Risco de Genebra(Wicki, Perrier *et al.*, 2000), por exemplo, utiliza somente parâmetros clínicos. Outros combinam informações clínicas e ecocardiográficas(Nendaz, Bandelier *et al.*, 2004). Mais recentemente, a introdução de biomarcadores, como a troponina e os peptídeos natriuréticos(Cavallazzi, Nair *et al.*, 2008) tipo B (BNP) e atrial, na avaliação prognóstica do TEP, tornou ainda mais complexa a decisão de qual o melhor método de avaliação prognóstica a ser usado.

O Peptídeo Natriurético do Tipo B (do inglês, *B-Type Natriuretic Peptide – BNP*) foi primeiramente identificado em cérebro de porco em 1988. Por esta razão, o mesmo foi inicialmente denominado como Peptídeo Natriurético Cerebral (do inglês, *Brain Natriuretic Peptide – BNP*). Já em 1990, apareceram os primeiros ensaios bioquímicos para sua dosagem plasmática. Trata-se de peptídeo sintetizado nos miócitos ventriculares, geralmente em resposta ao estiramento da parede ventricular, com função endócrina (ativação dos receptores transmembrana dos órgãos-alvo) de antagonista natural do sistema renina – angiotensina - aldosterona, do sistema nervoso simpático e da endotelina. Este efeito promove aumento da taxa de filtração glomerular renal; aumento do fluxo sanguíneo renal (pelo aumento do tônus da arteríola eferente e diminuição da arteríola aferente); diminuição da liberação de renina e da reabsorção de sódio (resultando em natriurese e diurese); vasodilatação pelo relaxamento das células musculares lisas vasculares; melhora do relaxamento diastólico (lusinotropismo) e, finalmente, diminuição da fibrose miocárdica(Houben, Van Der Zander *et al.*, 2005).

A utilidade clínica do BNP para o diagnóstico e prognóstico da insuficiência cardíaca (IC) já está bem estabelecida, principalmente após a publicação do estudo de Maisel e colaboradores(Maisel, Krishnaswamy *et al.*, 2002).

Neste estudo prospectivo, foram analisados 1586 pacientes atendidos no setor de emergência por dispnéia aguda, nos quais o BNP foi mensurado. O nível plasmático de BNP teve acurácia superior, para o diagnóstico de IC, do que a anamnese e o exame físico (83,4% para um ponto de corte de 100 pg/ml). O valor preditivo negativo foi de 96% para um ponto de corte < 50 pg/ml. No entanto, o papel deste marcador biológico na avaliação de pacientes com TEP e sobrecarga de ventrículo direito não foi verificado no referido estudo.

O primeiro registro de elevação do BNP associada ao TEP foi feito em 1997 por Kurose e colaboradores(Kurose, Yoshimura *et al.*, 1997). Tratava-se de um relato de caso no qual o nível plasmático do BNP estava elevado em paciente de 80 anos de idade com sinais ecocardiográficos de IVD e sem evidências de disfunção ventricular esquerda. Após a instituição do tratamento, declínio da pressão sistólica na artéria pulmonar e melhora da IVD ao ECO, houve rápida normalização do nível plasmático do BNP. Em 2001, Tulevski e colaboradores(Tulevski, Hirsch *et al.*, 2001) publicaram o primeiro estudo onde ficava demonstrado que, em pacientes com TEP, o nível plasmático do BNP era maior do que em indivíduos normais, com diferença estatisticamente significativa. Neste mesmo estudo, os pacientes com IVD apresentavam níveis de BNP ainda mais elevados quando comparados aos pacientes com TEP sem IVD ou com os controles sadios.

A precisa avaliação prognóstica de pacientes com TEP deve sempre ser realizada, uma vez que a anamnese e o exame clínico, isoladamente, têm baixa acurácia, principalmente nos pacientes com TEP submaciço. Esta avaliação tem papel importante na decisão quanto à melhor alocação destes pacientes na unidade de saúde e também quanto à abordagem terapêutica mais adequada a cada caso. Desta forma, a dosagem do BNP poderá ser instrumento de grande utilidade na decisão quanto à necessidade, ou não, de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), sendo um método simples, seguro, não-invasivo, rápido e de relativo baixo custo. Este fato torna-se significativo se levarmos em conta o atual momento dos programas de saúde pública mundiais, onde a criação de leitos de alta complexidade, notadamente os de terapia intensiva, não consegue acompanhar a demanda pelos mesmos. Devemos ressaltar, também, que os escores que utilizam o ecocardiograma são de difícil implantação em larga escala no nosso País, uma

vez que este exame nem sempre está disponível, de modo rápido e disseminado, nos hospitais brasileiros.

Finalmente, este trabalho também visa aumentar o número de casos estudados desta associação. Uma vez que o TEP é doença de diagnóstico difícil, o número de pacientes incluídos nos estudos sobre o assunto até o momento é baixo, variando entre 28 a 181 pacientes(Cavallazzi, Nair *et al.*, 2008; Coutance, Le Page *et al.*, 2008; Klok, Mos *et al.*, 2008; Sanchez, Trinquart *et al.*, 2008). De modo ainda mais específico, após operação booleana, realizada em base de dados do MEDLINE, nenhuma publicação sobre o assunto em língua portuguesa foi encontrada.

## 2 ARTIGO

### 2.1 Introdução

O tromboembolismo pulmonar (TEP) é a principal causa de morte, passível de prevenção, em pacientes internados, com a taxa de mortalidade podendo chegar a 37% caso o correto diagnóstico e o tratamento adequado não sejam realizados(1, 2). A melhor estratégia para avaliação prognóstica de pacientes com TEP, insuficiência do ventrículo direito (IVD) e pressão arterial normal (TEP submaciço) ainda não está bem definida. Escores prognósticos que utilizam informações clínicas(3), ecocardiográficas(4) ou biomarcadores(5) têm sido publicadas nos últimos anos. Os resultados de alguns trabalhos mostrando a associação entre o nível plasmático do Peptídeo Natriurético do Tipo B (BNP) e mortalidade(6-11) têm despertado interesse para esta abordagem prognóstica, por se tratar de método pouco invasivo, de baixo custo e facilmente disponível.

O primeiro registro de elevação do BNP associada ao TEP foi feito em 1997 por Kurose e colaboradores(12). Tratava-se de um relato de caso no qual o nível do BNP estava elevado em paciente de 80 anos de idade com sinais ecocardiográficos de insuficiência ventricular direita (IVD) e sem evidências de insuficiência ventricular esquerda. Após a instituição do tratamento, declínio da pressão sistólica na artéria pulmonar e melhora da IVD ao ecocardiograma (ECO), houve rápida normalização do nível plasmático do BNP.

Em 2001, Tulevski e colaboradores(13) publicaram o primeiro estudo onde ficava demonstrado que, em pacientes com TEP, o nível plasmático do BNP era maior do que em indivíduos normais, com diferença estatisticamente significativa. Neste mesmo estudo, os pacientes com IVD apresentavam níveis de BNP ainda mais elevados quando comparados aos pacientes com TEP sem IVD ou com os controles sadios.

O presente estudo visa avaliar a associação entre o nível plasmático de BNP e morte ou evolução adversa em pacientes com TEP agudo ( $\leq 5$  dias) internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Uma vez que TEP é doença de diagnóstico difícil, o número de pacientes incluídos nas publicações sobre o assunto até o momento é baixo, variando entre 28 a 181(5, 14-16). De modo ainda mais específico, o presente estudo visa estudar esta associação em nosso meio uma vez

que, após operação booleana, realizada em base de dados do Pubmed/Medline, nenhuma publicação sobre o assunto em língua portuguesa foi encontrada.

## **2.2 Casuística e métodos**

Este estudo é uma coorte retrospectiva de pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do UDI Hospital, na cidade de São Luis, Maranhão. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário do Maranhão (Uniceuma) sob o protocolo número 00851/08.

### **2.2.1 Critérios de elegibilidade**

Foram incluídos no estudo casos novos admitidos na UTI com diagnóstico de TEP agudo ( $\leq 5$  dias) e também casos diagnosticados em pacientes que já estivessem internados na UTI e que apresentaram TEP no decorrer de sua internação. Pacientes com tempo de evolução de TEP desconhecido, ou  $> 5$  dias, ou que não apresentassem dosagem plasmática do BNP, não foram incluídos. O diagnóstico de TEP foi confirmado pela presença de falha de enchimento na árvore arterial pulmonar detectada pela angio-tomografia computadorizada do tórax (angio-TC), ou pela arteriografia pulmonar, ou por cintilografia pulmonar de alta probabilidade(17). Nos pacientes com contra-indicação para realização de exames contrastados, nos quais também não foi possível a realização da cintilografia, o diagnóstico de TEP foi confirmado quando todos os seguintes critérios estivessem presentes em conjunto: 1) desconforto respiratório agudo, onde outras causas foram excluídas (a exceção de TEP); 2) score preditor canadense de TEP (Wells) maior que 2(18) (Quadro 1); 3) dímero-D plasmático positivo; 4) ecografia vascular venosa total de membros inferiores com presença de trombose venosa profunda aguda(19).

### **2.2.2 Desfechos e tempo de seguimento**

O desfecho primário foi óbito por qualquer causa durante a internação hospitalar. Os desfechos secundários incluíram: 1) presença de insuficiência do ventrículo direito detectada por ecocardiograma realizado após o diagnóstico de TEP (IVDpos). O principal critério utilizado para caracterizar a IVDpos foi a avaliação qualitativa da parede livre do ventrículo direito. Outros critérios utilizados foram a avaliação do septo interventricular, presença de insuficiência tricúspide, medida da

pressão sistólica da artéria pulmonar e diâmetro e variação respiratória da veia cava inferior. 2) Ocorrência de Evento Adverso Grave (EAG), caracterizado como a presença de pelo menos uma das seguintes complicações: morte, IVDpos, choque circulatório (definido como necessidade de suporte pressórico com aminas vasoativas - noradrenalina e/ou dopamina) ou insuficiência respiratória aguda (definida como necessidade de ventilação mecânica invasiva).

Os dados foram coletados desde a admissão na UTI e/ou o diagnóstico de TEP até a alta hospitalar ou a ocorrência de óbito durante a internação.

### **2.2.3 Coleta dos dados**

Os dados foram coletados retrospectivamente, por revisão de prontuários, de junho de 2009 até junho de 2004, data na qual entrou em vigor, no hospital de realização do estudo, o protocolo que preconizava a coleta de BNP para pacientes com desconforto respiratório agudo ou com suspeita de TEP. Para a coleta dos dados, foi utilizada ficha-protocolo padrão (APÊNDICE A), preenchida com as informações dos pacientes identificados, em concordância com os critérios de elegibilidade. As fichas foram preenchidas pelos investigadores do estudo de acordo com critérios pré-estabelecidos para aquisição de informações.

Foram coletados dados sobre variáveis de confundimento capazes de interferir na dosagem plasmática do BNP sem estar relacionadas ao TEP: documentação eletrocardiográfica ou história prévia de fibrilação atrial, índice de massa corporal (IMC), idade, variáveis ecocardiográficas (massa do ventrículo esquerdo indexada pela superfície corpórea e fração de ejeção)(20), sexo, função renal(21) e história ou documentação ecocardiográfica prévia, antes do episódio de TEP, de disfunção do ventrículo direito. Fatores que determinavam maior gravidade dos pacientes também foram avaliados: uso prévio, antes do episódio de TEP, de droga vasoativa e/ou uso de ventilação mecânica invasiva e *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* – APACHE II(22), escore prognóstico largamente utilizado em terapia intensiva e que utiliza uma combinação dos piores valores de sinais vitais, parâmetros clínicos e laboratoriais das primeiras 24 horas de internação na UTI, idade e a presença de co-morbidades prévias.

Em conformidade com o protocolo vigente no Hospital onde o estudo foi desenvolvido, o BNP foi colhido na internação de pacientes com quadro de dispnéia e/ou insuficiência respiratória aguda de causa desconhecida ou por suspeita diagnóstica de TEP. Nos pacientes já previamente internados, o BNP foi coletado durante a avaliação diagnóstica da suspeita de TEP. O sangue foi coletado em tubos contendo EDTA, sendo em seguida centrifugado e o plasma armazenado em temperatura de 2 a 8 graus Celsius até a realização do teste (até 24 horas após a coleta). A técnica de mensuração utilizada foi o imunoensaio, com uso de tecnologia de quimioluminescência direta e anticorpos monoclonais específicos para a porção C-terminal da molécula (*ADVIA Centaur<sup>R</sup>*, *Siemens Medical Solutions Diagnostics*). Os resultados foram expressos em picogramas por mililitro (pg/ml), com limites de mensuração entre < 2,0 a 5.000 pg/ml.

Além das variáveis citadas anteriormente, também foram avaliados os registros em prontuário, no momento da admissão, a respeito de fatores de risco potenciais para tromboembolismo venoso (TEV) presentes, naquele momento, nos pacientes incluídos: imobilidade, trombofilia, trauma, neoplasia maligna, síndrome nefrótica, tabagismo, história familiar de TEV, pós-operatório, obesidade, episódios prévios de TEV ou necessidade e uso prévio de profilaxia para TEV. A quantidade de fatores de risco presentes em cada indivíduo incluído foi registrada.

#### **2.2.4 Análise estatística**

O ponto de corte para que os pacientes fossem alocados no grupo “BNP baixo” ou “BNP alto” foi definido, *post hoc*, pela análise da curva *receiver operating characteristic* (ROC), com o objetivo de otimizar sensibilidade e especificidade para o desfecho primário.

As variáveis dicotômicas foram expressas em frequências e porcentagens. O teste de *Shapiro-Wilk* foi usado para testar a normalidade da distribuição das variáveis contínuas. As variáveis contínuas, com distribuição normal, foram registradas pelas médias e desvio padrão, enquanto as que não apresentavam distribuição normal foram representadas pela mediana e intervalo interquartil.

A comparação de variâncias entre grupos de variáveis contínuas foi feita utilizando-se o teste *F*. Na análise das variáveis contínuas com distribuição normal, foi usado o teste *t de Student*. As variáveis contínuas sem distribuição normal foram analisadas com o teste *U de Mann-Whitney Runk Sum*. As variáveis dicotômicas foram comparadas pela utilização do teste do *Qui-quadrado*.

A associação entre o nível sérico de BNP e os desfechos definidos foi verificada pelo uso de Regressão de *Poisson* com ajuste robusto dos erros padrão(23). Na análise multivariada, o nível sérico de BNP foi ajustado para variáveis de confundimento de importância clínica e para variáveis de gravidade, com o uso de *stepwise forward*. As variáveis que apresentaram um valor de  $p < 0,20$  na análise univariada foram incluídas na análise multivariada. Em todas as análises, as medidas de risco foram calculadas, com intervalo de confiança de 95%, sendo considerado um valor de  $p < 0,05$  como de significância estatística.

Curva de sobrevivência de *Kaplan – Meier* foi construída. A comparação entre as curvas de sobrevivência foi realizada pelo teste *log - rank*, enquanto que a Regressão de *Cox* foi usada para testar a associação entre as variáveis e pior sobrevida em função do tempo no modelo ajustado.

### 2.3 Resultados

No período de estudo, 56 pacientes receberam o diagnóstico de TEP. Em 10 (17,8%) o BNP não foi dosado, restando 46 pacientes para inclusão no estudo, sendo 33 (71,7%) de casos novos admitidos e 13 (28,3%) que desenvolveram TEP no decorrer de sua internação na UTI. Do total incluído, 42 (91,3%) pacientes receberam o diagnóstico de TEP por angio-TC, 2 (4,3%) por ecografia vascular total de membros inferiores positiva para trombose venosa profunda aguda associada aos critérios descritos, 1 (2,2%) por arteriografia pulmonar e 1 por cintilografia pulmonar de alta probabilidade. Quatro (8,7%) pacientes já estavam em uso de droga vasoativa (DVA) e/ou ventilação mecânica (VM) antes do diagnóstico de TEP.

Dos 46 pacientes incluídos, um total de 26 pacientes (56,5%) apresentaram pelo menos um dos EAG definidos, sendo que 13 (28,3%) morreram durante a internação (Tabela 1) e em 15 (33,3%) o ecocardiograma, após o

diagnóstico de TEP, mostrou insuficiência do ventrículo direito (IVDpos). Dos 13 pacientes que morreram, 5 (38,5%) apresentavam IVDpos ao ecocardiograma; dos 15 pacientes com IVDpos, 5 (33,3%) morreram durante a internação.

Quarenta e um pacientes (89,1%) possuíam pelo menos um ecocardiograma realizado previamente, e não relacionado, a internação por TEP. Destes, apenas 1 (2,4%) paciente já apresentava insuficiência ventricular direita prévia documentada (antes do diagnóstico de TEP) e 2 (4,8%) tinham ECO anterior a internação mostrando fração de ejeção < 50%. Apenas 1 (2,2%) paciente não realizou o ecocardiograma para avaliação de IVDpos, tendo falecido antes do exame, sendo que os restantes 45 (97,8%) realizaram o exame.

Os dados clínicos, prognósticos, ecocardiográficos, evolutivos e laboratoriais dos pacientes da amostra estão exibidos na Tabela 2.

A Tabela 3 apresenta a mediana do BNP de acordo com a presença ou ausência dos desfechos definidos. O gráfico com a distribuição do BNP entre os grupos de pacientes que faleceram ou receberam alta hospitalar está representado na Figura 1. A modalidade de tratamento prescrita está resumida na Tabela 4. Além do tratamento convencional, 14 (30,4%) pacientes necessitaram de intervenção adicional com trombólise química, embolectomia percutânea ou implante de filtro de Veia Cava Inferior.

A análise da curva ROC determinou um ponto de corte em 170 pg/ml, com área abaixo da curva 0,688, intervalo de confiança de 95% (IC95%) 0,534 a 0,816 e *p*-valor = 0,0413 (Figura 2). Este valor foi utilizado para dividir os pacientes em dois grupos: “BNP baixo” ( $\leq 170$  pg/ml) ou “BNP alto” ( $> 170$  pg/ml). No grupo “BNP baixo” havia 23 (50%) pacientes.

Dos pacientes que morreram, 10 (76,9%) estavam no grupo “BNP alto”, enquanto 3 (23,1%) estavam no grupo “BNP baixo” (*p* = 0,0219). Em relação a IVDpos, a distribuição, de acordo com grupo de BNP, também ocorreu diferença estatística significativa, com 11 pacientes (73,3%) no grupo “BNP alto” e 4 (26,7%) no grupo “BNP baixo” (*p* = 0,0204). Considerando todos os EAG definidos, 10 (38,5%) pacientes pertenciam ao grupo “BNP baixo” e 16 (61,5%) ao grupo “BNP alto” (*p* = 0,0743).

Na análise univariada, o BNP mostrou ser variável associada ao desfecho óbito (Risco Relativo [RR] 3,33, IC95% 1,04 – 10,70,  $p = 0,043$ ), com sensibilidade de 76,9% (IC95% 46,2% - 94,7%), especificidade 60,6% (IC95% 42,1% - 77,1%), valor preditivo positivo (VPP) 43,5% e valor preditivo negativo (VPN) 87%. Na análise multivariada, a associação entre o BNP e morte foi mantida (RR 3,38, IC95% 1,01 – 11,43,  $p = 0,05$ ), sendo o modelo ajustado para o sexo, massa do ventrículo esquerdo e o clearance de creatinina.

O BNP também demonstrou ser variável associada à presença de insuficiência ventricular direita detectada pelo ECO (IVDpos), com RR de 2,87 (IC95% 1,06 – 7,77,  $p = 0,037$ ), sensibilidade de 73,3% (IC95% 44,9% - 92%), especificidade de 63,3% (IC95% 43,9% - 80%), VPP 50%, VPN 82,6%, área abaixo da curva 0,683, IC95% 0,528 – 0,814 ( $p = 0,0374$ ).

Não ocorreu associação entre o BNP e a presença de EAG tanto nas análises uni quanto multivariada.

A análise de sobrevivência mostrou diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com BNP baixo e BNP alto. Os pacientes no grupo “BNP baixo” apresentaram maior sobrevida quando comparados os do grupo “BNP alto” (valor de  $p$  do teste *log - rank* = 0,0270, Figura 3).

A regressão de Cox demonstrou que os fatores relacionados à pior sobrevida dos pacientes, em função do tempo, foram sexo masculino (Hazard Ratio [HR] 6,47, IC95% 1,09 – 38,25,  $p = 0,04$ ), uso de amina vasoativa ou ventilação mecânica invasiva antes do evento de TEP (HR 28,53, IC95% 3,04 – 267,97,  $p = 0,003$ ), o escore prognóstico APACHE II (HR 1,14, IC95% 1,01 – 1,28,  $p = 0,027$ ) e o valor de BNP acima do ponto de corte de 170 pg/ml (HR 9,61, IC95% 1,20 – 76,63,  $p = 0,033$ ).

## 2.4 Discussão

Nesta amostra estudada, o nível plasmático do BNP, em pacientes com diagnóstico de TEP  $\leq 5$  dias, esteve associado ao desfecho óbito, em concordância com os achados de outros artigos(6-11, 24). O intervalo de confiança para a medida

de risco, em relação ao desfecho óbito, foi similar aos encontrados por quatro meta-análises que avaliaram este risco, levando-se em conta os dados consolidados de vários estudos(5, 14-16). No presente estudo, o desempenho do BNP para avaliação prognóstica de evolução adversa no TEP, considerando sensibilidade, especificidade e VPP, foi semelhante à publicada por Kline et al.(6) para o ecocardiograma (respectivamente 61%, 57% e 36%), método considerado padrão ouro para avaliação prognóstica destes pacientes. O BNP também mostrou associação independente com o desfecho IVDpos de modo semelhante a outras publicações(13, 25-28). No trabalho de Kruger et al.(25), o risco de desenvolver IVD com o nível plasmático de BNP  $\geq 90$  pg/ml foi de 28,4 (IC95% 3,22 – 251,12), porém não foi encontrada associação entre o BNP e morte. A análise da curva *ROC* nos trabalhos de Pieralli et al.(27) e Logeart et al.(26) determinou um valor para ponto de corte do BNP, para o diagnóstico de IVD, de 189 e 200 pg/ml, respectivamente, ambos semelhantes ao encontrado na atual amostra (170 pg/ml).

A análise de sobrevivência mostrou diferença estatisticamente significativa de evolução, em função do tempo, entre os pacientes dos grupos “BNP baixo” e “BNP alto”, com um melhor prognóstico para os indivíduos alocados no grupo “BNP baixo”, em concordância com os achados de outros dois estudos que realizaram a mesma análise(11, 27) . Ainda foi possível demonstrar que o BNP é um marcador prognóstico com influência sobre o tempo de sobrevivência, com o modelo tendo sido ajustado para variáveis que, de modo geral, estão classicamente associadas à pior evolução clínica (sexo, necessidade de suporte de vida avançado e escore *APACHE II*).

No presente estudo, três pacientes (13%) pertencentes ao grupo “BNP baixo” morreram, demonstrando uma limitação do exame que já havia sido ressaltada por outro autor(9). Uma possível explicação para tal fato poderia ser que a coleta de sangue para a dosagem do biomarcador tenha ocorrido muito precocemente, antes que o estiramento da parede ventricular tenha sido capaz de estimular a síntese e a liberação do BNP, uma vez que esta substância não é armazenada pelos miócitos(9). Uma opção para resolver esta questão poderia ser baixar o ponto de corte para o BNP, visando aumentar o VPN do exame. No presente trabalho, para um ponto de corte de 170 pg/ml, o VPN foi de 87%, enquanto no trabalho de Kucher et al.(9), para um ponto de corte de 90 pg/ml, o

VPN foi de 93%. Nesta mesma publicação, quando o ponto de corte analisado foi de 50 pg/ml, o VPN elevou-se para 97%. Aqueles autores concluíram que estudos subseqüentes deveriam explorar novos pontos de corte do BNP para avaliação prognóstica em pacientes com TEP.

A análise da publicação de Ray e colaboradores(10) pode ajudar no entendimento sobre os diferentes pontos de corte do BNP. Estes autores avaliaram o BNP em pacientes com mais de 65 anos de idade (média em torno de 80 anos), tendo encontrado um ponto de corte de 200 pg/ml e, por conseguinte, valores semelhantes aos observados no presente trabalho, tanto para especificidade (66%) quanto para o VPN (86%). Uma possível explicação para o achado de um ponto de corte mais elevado poderia ser a maior faixa etária dos indivíduos incluídos e alteração da função renal. É relatado que o nível plasmático do BNP tende a ser mais elevado em indivíduos idosos(20) e com função renal alterada(21). Desta forma, em amostras de indivíduos com idade mais avançada, há necessidade de se utilizar um ponto corte mais alto para se otimizar sensibilidade e especificidade, fato que, conseqüentemente, diminui o VPN do teste, observando-se queda de desempenho do BNP para identificar pacientes com maior risco de evolução adversa no TEP(10).

As características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no presente estudo assemelham-se às do trabalho de Pieralli e colaboradores(27), no qual foi testada a utilidade do BNP para identificar IVD em pacientes com TEP e estabilidade hemodinâmica. Em ambos, houve predominância do sexo feminino, faixa etária elevada (oitava década) e não ocorrência de diferença dos fatores de risco para TEV entre o grupo que recebeu alta hospitalar e aqueles que evoluíram para o óbito. Ray et al.(10) encontraram uma incidência de IVD de 35,3%, enquanto Volschan e colaboradores(29), em um estudo realizado no Brasil, encontraram uma prevalência de IVD de 37,8%, ambas as taxas semelhante às observadas no presente estudo (33,3%).

Em relação à faixa etária observada no presente estudo, podemos dizer que, de um modo geral, os trabalhos realizados em UTIs privadas brasileiras apresentam pacientes com idade mais elevada(29) em relação às publicações americanas e européias(6, 11). Parte desta diferença pode ser explicada pela

escassa rede de hospitais de apoio, além da falta de uma cultura que valorize os cuidados domiciliares ou paliativos, para pacientes com doenças crônicas e degenerativas(30). Esta realidade local faz com que muitos destes pacientes sejam levados a UTI ao invés de receberem tratamento em unidades de menor complexidade.

A taxa de mortalidade observada neste trabalho (28,3%) se aproxima daquela de indivíduos com TEP e que não receberam tratamento(2), em torno de 37%, estando, também, um pouco acima da predita pelo escore *APACHE II* (21%), levando-se em conta a mediana de pontos do grupo dos que morreram e ajuste para a categoria diagnóstica (TEP). Stein et al.(2), em um trabalho de levantamento populacional realizado nos Estados Unidos entre os anos de 1979 a 1999, demonstraram que a letalidade de TEP na população geral foi de 7,7%. No entanto, esta taxa aumentava para 8,2% na população de 65 a 74 anos e para 12% quando considerados somente os pacientes negros. O artigo conclui que melhor adesão às medidas de prevenção e o diagnóstico precoce estão associados a taxas mais baixas de mortalidade por TEP. O trabalho citado não abordou as possíveis causas para uma letalidade maior nos indivíduos afro-descendentes, porém, extrapolando dados de outras publicações sobre comparação do uso de recursos terapêuticos entre as etnias, podemos sugerir que esta diferença não esteja relacionada a características genéticas ou fisiológicas intrínsecas, mas sim a um desequilíbrio no acesso aos serviços de saúde e na oferta de recursos existente entre os indivíduos da raça negra e branca(31, 32).

Volschan et al.(29) realizaram no Brasil o Estudo Multicêntrico de Embolia Pulmonar (EMEP). Esta publicação incluiu 727 pacientes com diagnóstico de TEP em 20 centros terciários, de 7 cidades brasileiras em 5 estados de 3 regiões geograficamente distintas do país. Nesta casuística, a mortalidade intra-hospitalar, por qualquer causa, foi de 22,7%, semelhante à encontrada no presente estudo. Ressaltamos que, diferentemente desta publicação, no EMEP nem todos os pacientes estavam internados em UTIs.

A evolução para o óbito, em pacientes com TEP, está diretamente associada à presença de IVD. A publicação de Pieralli et al.(27) mostra esta associação, pois não ocorreu óbito no grupo de pacientes sem IVD ao ECO

realizado na admissão. A publicação de Ray e colaboradores(10) também mostra a relação entre a presença de EAG e mortalidade por TEP. Neste trabalho, onde foi avaliada a utilidade do BNP em prever evolução adversa em pacientes acima de 65 anos, a média de idade foi em torno dos 80 anos, porém nenhum paciente necessitou de trombólise, embolectomia, reanimação cardiopulmonar, ventilação mecânica ou DVA. Neste cenário mais favorável, a mortalidade foi de apenas 6%, quase a metade da encontrada por Stein et al.(2), para a mesma faixa etária (10,9%). Ao contrário, Kucher et al.(9) encontraram taxas de EAG elevadas, com 27% dos pacientes apresentando pelo menos um dos critérios definidos pelos autores. A mortalidade hospitalar foi de 7%, tendo provavelmente contribuído para isso, entre outros fatores, uma menor média de idade da amostra (61 anos).

Desta forma, levando-se em consideração as conclusões de Stein et al.(2), Pieralli et al.(27) e Ray et al.(10), apesar de não ter sido objeto de investigação no presente estudo, podemos sugerir que os seguintes fatores possam ter contribuído para a elevada letalidade encontrada na atual amostra: faixa etária em torno dos 70 anos, tempo decorrido entre a chegada ao hospital, o diagnóstico de TEP e o início do tratamento, inclusão de pacientes com maior gravidade (4 previamente em suporte ventilatório e/ou hemodinâmico, 1 portador de IVD e 2 com fração de ejeção < 50%)(33), não exclusão de pacientes que evoluíram com choque circulatório ou que necessitaram de terapia trombolítica e a elevada prevalência de EAG (56,5%), os quais estão associados a pior prognóstico.

Algumas peculiaridades do atual estudo devem ser ressaltadas. Primeiro, a inclusão de pacientes com diferentes condições e evolução clínica partiu da intenção dos autores em testar a associação do BNP com os desfechos escolhidos sem que a mesma ficasse restrita a subpopulações específicas. Esta abordagem visou facilitar a aplicabilidade futura do teste independentemente da situação clínica ou perfil demográfico dos pacientes admitidos na UTI. Segundo, durante o período em que os pacientes desta amostra foram incluídos para análise, o protocolo de tratamento de TEP vigente no hospital não previa a utilização de terapia de reperfusão (química ou mecânica) para os pacientes que apresentassem IVD ao ECO, mas que estivessem normotensos, uma vez que o trabalho de Konstantinides(34) não mostrou diferença estatística significativa de mortalidade entre os grupos tratados com heparina e placebo ou heparina associada ao

trombolítico (alteplase) neste subgrupo de pacientes. Terceiro, diferentemente de outras publicações que incluíram, em sua maior parte, pacientes admitidos no setor de emergência ou em unidades clínicas(6, 7, 9-11, 13, 24-28), o atual estudo incluiu somente pacientes internados na UTI, e, portanto, com maior gravidade e pior prognóstico. Este fato pode ter exercido influência nos resultados encontrados, uma vez que, conforme sugere o trabalho de Meyer et al.(35), em pacientes críticos o BNP pode ser um marcador prognóstico independentemente da causa de base da internação. Por fim, o trabalho foca no uso da dosagem plasmática do BNP como ferramenta auxiliar na decisão quanto à melhor alocação e uso apropriado dos recursos do sistema de saúde, como, por exemplo, a ocupação de leitos de UTI, e não, necessariamente, na modalidade de tratamento a ser adotada.

Algumas limitações do presente estudo devem ser consideradas. Primeiro, a ocorrência de perdas e o tamanho da amostra poderiam subestimar a associação aumentando a probabilidade de erro tipo II. Porém, este fato não parece ter ocorrido, uma vez que, apesar do limitado tamanho da amostra, foi possível detectar a associação entre o BNP, morte e IVDpos na coorte estudada. No entanto, o limitado tamanho da amostra diminui a precisão dos resultados, uma vez que gera intervalos de confiança mais amplos, e provavelmente não foi suficiente para demonstrar a associação entre este biomarcador e a composição de todos os EAG, em função da elevada prevalência destes. Segundo, a não avaliação do tempo decorrido entre as várias etapas que envolveram o atendimento do paciente com suspeita TEP: o início dos sintomas, a chegada ao setor de emergência, a coleta do BNP, o término da abordagem diagnóstica, a admissão na UTI, o início do tratamento e a realização do ecocardiograma para a avaliação de IVDpos. Somente foi possível caracterizar o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico como  $\leq$  ou  $>$  5 dias. Em estudos prospectivos futuros, estas informações poderão ser úteis para auxiliar na resposta a questões pendentes sobre esta associação aqui estudada. Terceiro, o desfecho primário (óbito por qualquer causa durante a internação) foi escolhido, pois, em pacientes internados na terapia intensiva, e que evoluem para óbito, freqüentemente ocorre síndrome de disfunção orgânica múltipla (SDOM)(36). Em consequência, a presença de SDOM torna difícil apontar precisamente a causa imediata da morte, podendo gerar viés. E, finalmente, a

obtenção da informação sobre a *causa mortis* através da revisão de atestados de óbitos pode gerar alguma imprecisão a respeito deste dado.

Apesar das limitações apontadas, acreditamos que a amostra tenha sido adequada para o propósito do estudo, pois: mais de 70% dos casos incluídos eram novas admissões por TEP agudo; 95% dos diagnósticos de TEP foram realizados por meio de métodos extensamente validados na literatura(17, 37, 38); aproximadamente 70% dos óbitos foram causados diretamente ou estavam relacionados ao TEP; em torno de 90% dos pacientes já apresentavam avaliação cardíaca prévia com ecocardiograma e em apenas 1 paciente não foi possível a realização deste exame após a confirmação diagnóstica de TEP; apenas 2 pacientes não receberam nenhum tipo de tratamento para TEP, fato que poderia ter influenciado nos resultados e na prevalência de EAG. Vale ressaltar que em ambos os casos a não instituição de tratamento foi ocasionada por decisão familiar, tendo 1 paciente falecido durante a internação por TEP e outro tendo recebido alta hospitalar.

As evidências científicas atuais indicam que a melhor estratégia para avaliação prognóstica em pacientes com TEP deva ser a que combine critérios clínicos, como o Escore de Risco de Genebra, dados ecocardiográficos e a dosagem de biomarcadores, como as troponinas e os peptídeos natriuréticos. No entanto, nos parece razoável acreditar que o uso de biomarcadores, notadamente o BNP, seja um método de avaliação prognóstica particularmente atraente para países em desenvolvimento, como o Brasil, uma vez que nestes a disponibilidade de ecocardiografia é limitada, principalmente em hospitais de menor porte e em regiões fora dos grandes centros urbanos. Citamos, como exemplo desta dificuldade logística, um trabalho realizado em um hospital de ensino dos Estados Unidos, onde o tempo médio para a realização de ECO, em pacientes com diagnóstico confirmado de TEP, foi de 13 horas após o início do tratamento com heparina(6). Desta forma, podemos concluir que a dosagem plasmática do BNP não pode ser utilizada, isoladamente, como substituta da avaliação prognóstica realizada pela combinação de dados clínicos, ecocardiográficos e laboratoriais, porém é de grande utilidade, principalmente por seu elevado VPN, em serviços que não dispõem, rapidamente, de ecocardiografia.

## 2.5 Conclusão

Nesta amostra, o nível plasmático de BNP esteve associado à morte e a presença de IVD ao ECO em pacientes com TEP agudo internados em UTI.

## 2.6 Referências

1. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest*. 2002 Oct;122(4):1440-56.
2. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998. *Am J Cardiol*. 2004 May 1;93(9):1197-9.
3. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost*. 2000 Oct;84(4):548-52.
4. Nendaz MR, Bandelier P, Aujesky D, Cornuz J, Roy PM, Bounameaux H, et al. Validation of a risk score identifying patients with acute pulmonary embolism, who are at low risk of clinical adverse outcome. *Thromb Haemost*. 2004 Jun;91(6):1232-6.
5. Cavallazzi R, Nair A, Vasu T, Marik PE. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2008 Dec;34(12):2147-56.
6. Kline JA, Hernandez-Nino J, Rose GA, Norton HJ, Camargo CA, Jr. Surrogate markers for adverse outcomes in normotensive patients with pulmonary embolism. *Crit Care Med*. 2006 Nov;34(11):2773-80.
7. Kiely DG, Kennedy NS, Pirzada O, Batchelor SA, Struthers AD, Lipworth BJ. Elevated levels of natriuretic peptides in patients with pulmonary thromboembolism. *Respir Med*. 2005 Oct;99(10):1286-91.
8. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003 Nov 4;108(18):2191-4.
9. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003 May 27;107(20):2545-7.
10. Ray P, Maziere F, Medimagh S, Lefort Y, Arthaud M, Duguet A, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide to predict complicated pulmonary embolism in

patients aged 65 years and older: brief report. *Am J Emerg Med.* 2006 Sep;24(5):603-7.

11. ten Wolde M, Tulevski, II, Mulder JW, Sohne M, Boomsma F, Mulder BJ, et al. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation.* 2003 Apr 29;107(16):2082-4.

12. Kurose M, Yoshimura M, Yasue H. Raised plasma BNP in a patient with acute pulmonary thromboembolism. *Heart.* 1997 Sep;78(3):320-1.

13. Tulevski, II, Hirsch A, Sanson BJ, Romkes H, van der Wall EE, van Veldhuisen DJ, et al. Increased brain natriuretic peptide as a marker for right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2001 Nov;86(5):1193-6.

14. Coutance G, Le Page O, Lo T, Hamon M. Prognostic value of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Crit Care.* 2008;12(4):R109.

15. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Aug 15;178(4):425-30.

16. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatellier G, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J.* 2008 Jun;29(12):1569-77.

17. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *Jama.* 1990 May 23-30;263(20):2753-9.

18. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet.* 1997 Dec 20-27;350(9094):1795-8.

19. Elias A, Colombier D, Victor G, Elias M, Arnaud C, Juchet H, et al. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2004 Jan;91(1):187-95.

20. Knudsen CW, Clopton P, Westheim A, Klemsdal TO, Wu AH, Duc P, et al. Predictors of elevated B-type natriuretic peptide concentrations in dyspneic patients without heart failure: an analysis from the breathing not properly multinational study. *Ann Emerg Med.* 2005 Jun;45(6):573-80.

21. 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 Mar;41(3):571-9.
22. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med.* 1981 Aug;9(8):591-7.
23. Zou G. A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol.* 2004 Apr 1;159(7):702-6.
24. Tulevski, II, ten Wolde M, van Veldhuisen DJ, Mulder JW, van der Wall EE, Buller HR, et al. Combined utility of brain natriuretic peptide and cardiac troponin T may improve rapid triage and risk stratification in normotensive patients with pulmonary embolism. *Int J Cardiol.* 2007 Mar 20;116(2):161-6.
25. Kruger S, Graf J, Merx MW, Koch KC, Kunz D, Hanrath P, et al. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J.* 2004 Jan;147(1):60-5.
26. Logeart D, Lecuyer L, Thabut G, Tabet JY, Tartiere JM, Chavelas C, et al. Biomarker-based strategy for screening right ventricular dysfunction in patients with non-massive pulmonary embolism. *Intensive Care Med.* 2007 Feb;33(2):286-92.
27. Pieralli F, Olivotto I, Vanni S, Conti A, Camaiti A, Targioni G, et al. Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2006 May 1;97(9):1386-90.
28. Vuilleumier N, Righini M, Perrier A, Rosset A, Turck N, Sanchez JC, et al. Correlation between cardiac biomarkers and right ventricular enlargement on chest CT in non massive pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2008;121(5):617-24.
29. Volschan A, de Albuquerque DC, Tura BR, Knibel MF, Souza PCPS, Toscano ML. Pulmonary embolism: multicenter registry in tertiary hospitals. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2009 Aug.;21(3):237-46.
30. Wright M, Wood J, Lynch T, Clark D. Mapping levels of palliative care development: a global view. *J Pain Symptom Manage.* 2008 May;35(5):469-85.
31. Popescu I, Vaughan-Sarrazin MS, Rosenthal GE. Differences in mortality and use of revascularization in black and white patients with acute MI admitted to

hospitals with and without revascularization services. *Jama*. 2007 Jun 13;297(22):2489-95.

32. Kirby JB, Taliaferro G, Zuvekas SH. Explaining racial and ethnic disparities in health care. *Med Care*. 2006 May;44(5 Suppl):I64-72.

33. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest*. 2002 Mar;121(3):877-905.

34. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2002 Oct 10;347(15):1143-50.

35. Meyer B, Huelsmann M, Wexberg P, Delle Karth G, Berger R, Moertl D, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is an independent predictor of outcome in an unselected cohort of critically ill patients. *Crit Care Med*. 2007 Oct;35(10):2268-73.

36. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Danner RL, Cunnion RE, et al. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med*. 1990 Aug 1;113(3):227-42.

37. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *Jama*. 2007 Dec 19;298(23):2743-53.

38. Remy-Jardin M, Remy J, Deschildre F, Artaud D, Beregi JP, Hossein-Foucher C, et al. Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT: comparison with pulmonary angiography and scintigraphy. *Radiology*. 1996 Sep;200(3):699-706.

Quadro 1. Escore de Wells para probabilidade de trombose venosa profunda

dado clínico	Pontos
Câncer ativo (tratamento em curso ou nos últimos 6 meses ou paliativo)	1
Paralisia, paresia ou imobilização recente de membro inferior	1
Restrição ao leito por mais de 3 dias ou cirurgia de grande porte nas últimas 4 semanas	1
Sensibilidade localizada ao longo da distribuição do sistema venoso profundo	1
Edema de todo o membro inferior	1
Edema da panturrilha > 3 cm quando comparado com o membro assintomático (medido abaixo da tuberosidade tibial)	1
Edema com cacifo (maior no membro sintomático)	1
Veias superficiais colaterais (não varicosas)	1
História prévia de trombose venosa profunda documentada	1
Outros diagnósticos tão ou mais prováveis que trombose venosa profunda	-2

Adaptado de Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*. 1997 Dec 20-27;350(9094):1795-8.

Tabela 1. Causa mortis, extraídas dos atestados de óbitos, de pacientes internados em uma Unidade de Terapia Intensiva. São Luis - MA, 2010.

	freq.	%
Imediata definida como TEP	5	38,4
Relacionada à TEP	4	30,8
Sem relação com TEP	4	30,8

TEP = tromboembolismo pulmonar

Tabela 2. Dados clínicos, prognósticos, ecocardiográficos, evolutivos e laboratoriais dos pacientes com embolia pulmonar internados em uma Unidade de Terapia Intensiva. São Luis - MA, 2010

	alta (%)	óbito (%)	p-valor
Sexo			
feminino	21(80,8%)	5(19,2%)	<b>0,0187</b>
masculino	12(60%)	8(40%)	<b>&lt;0,0001</b>
Mediana da idade (anos)	69(17-94)	71(48-91)	0,2513
Mediana do IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,2(18,4-39,1)	22,9(17,1-27,3)	<b>0,0054</b>
Presença de fibrilação atrial	1(2,2%)	1(2,2%)	0,4850
Mediana dos fatores de risco (número)	1(1-4)	2(1-3)	0,6332
Média do escore APACHE II (pontos)	11,6(±6,2)	16,5(±8)	<b>0,0299</b>
Média da fração de ejeção (%)	69,6(±10)	69,5(±9,8)	0,9655
Média da massa do ventrículo esquerdo (g/m <sup>2</sup> )	102,9(±41,6)	87,3(±26,7)	0,2543
Mediana do tempo de internação (dias)	12(2-61)	10(0-49)	0,4637
Média da taxa de filtração glomerular (ml/mim)	75,7(±39,1)	55,2(±26,3)	0,1466

IMC = índice de massa corporal; kg/m<sup>2</sup> = quilogramas por metro quadrado; APACHE II = *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; g/m<sup>2</sup> = gramas por metro quadrado ml/min = mililitros por minuto

Tabela 3. Mediana e intervalo interquartil do BNP de acordo com a presença ou ausência de óbito hospitalar, IVDpos ou EAG em pacientes internados com embolia pulmonar em uma Unidade de Terapia Intensiva. São Luis - MA, 2010.

	Mediana do BNP (pg/ml)		<i>p</i> -valor
	Presente	Ausente	
Óbito hospitalar	267(10,9-1653,32)	82,4(7,4-896,69)	<b>0,0290</b>
IVDpos	345(54,36-1653,32)	65,255 (7,4-896,69)	<b>0,0048</b>
EAG	238(10,9-1653,32)	77,975(7,4-896,69)	0,0880

BNP = peptídeo natriurético do tipo B; IVDpos = presença de insuficiência do ventrículo direito detectada ao ecocardiograma realizado após o diagnóstico de embolia pulmonar; EAG = evento adverso grave; pg/ml = picogramas por mililitro

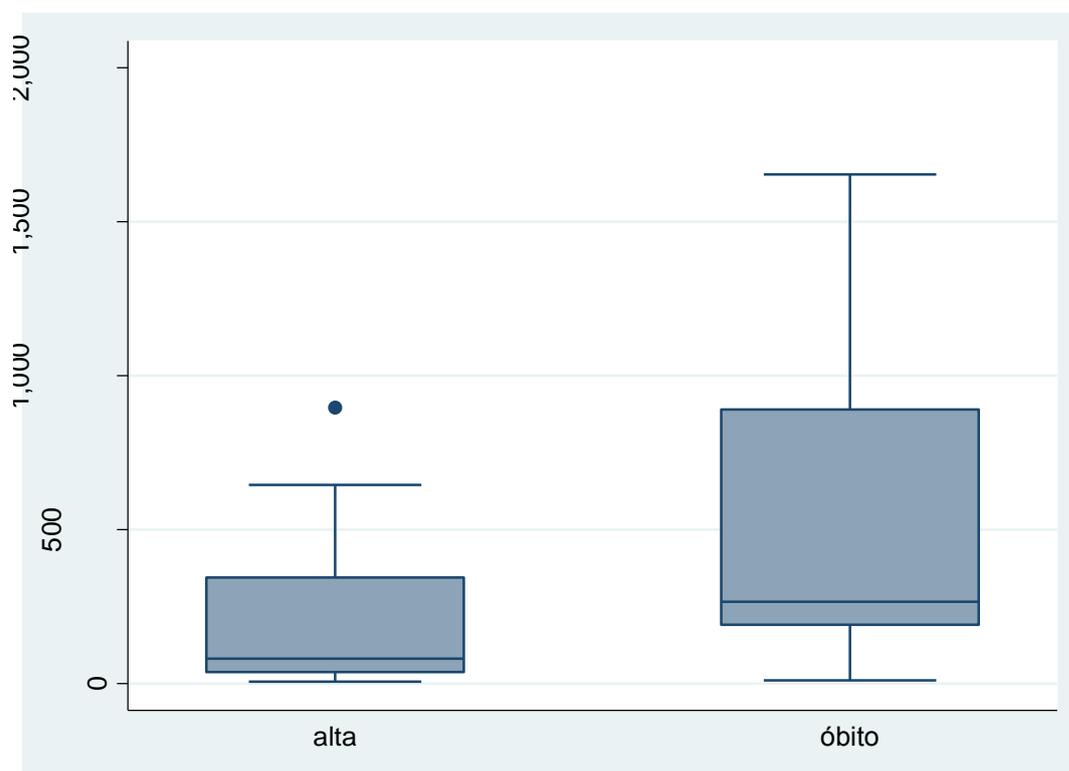


Figura 1. Distribuição do BNP de acordo com a evolução clínica dos pacientes internados em uma Unidade de Terapia Intensiva (*p* – valor = 0,0290). São Luis, MA – 2010

Tabela 4. Tipo de tratamento prescrito para os pacientes com embolia pulmonar internados em uma Unidade de Terapia Intensiva. São Luis - MA, 2010.

	freq.	%
Tratamento inicial		
Nenhum	2	4,3
HBPM subcutânea	23	50
Heparina não fracionada venosa	18	39,2
Filtro de Veia Cava Inferior	3	6,5
Tratamento adicional		
	14	30,4
Trombólise química	3	6,5
Embolectomia percutânea	1	2,2
Filtro de Veia Cava Inferior	10	21,7

HBPM = heparina de baixo peso molecular

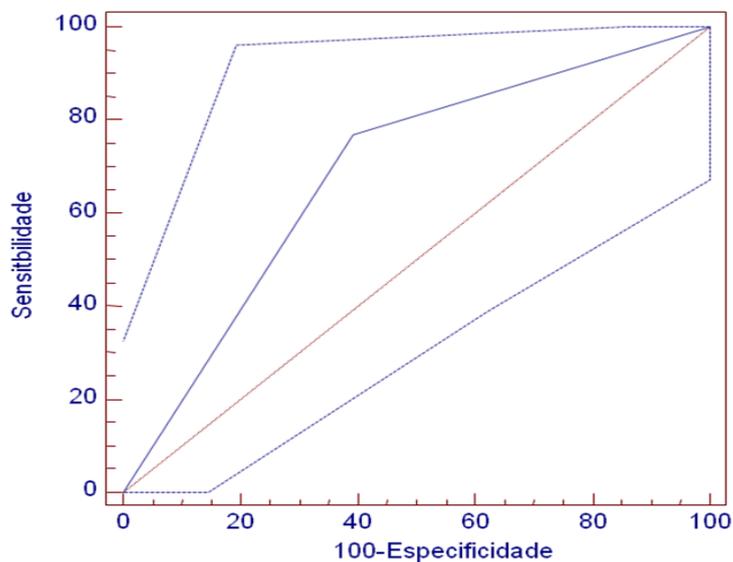


Figura 2. Curva ROC para sensibilidade e especificidade de valores do BNP para o prognóstico de óbito hospitalar dos pacientes internados em uma Unidade de Terapia Intensiva. São Luis, MA – 2010

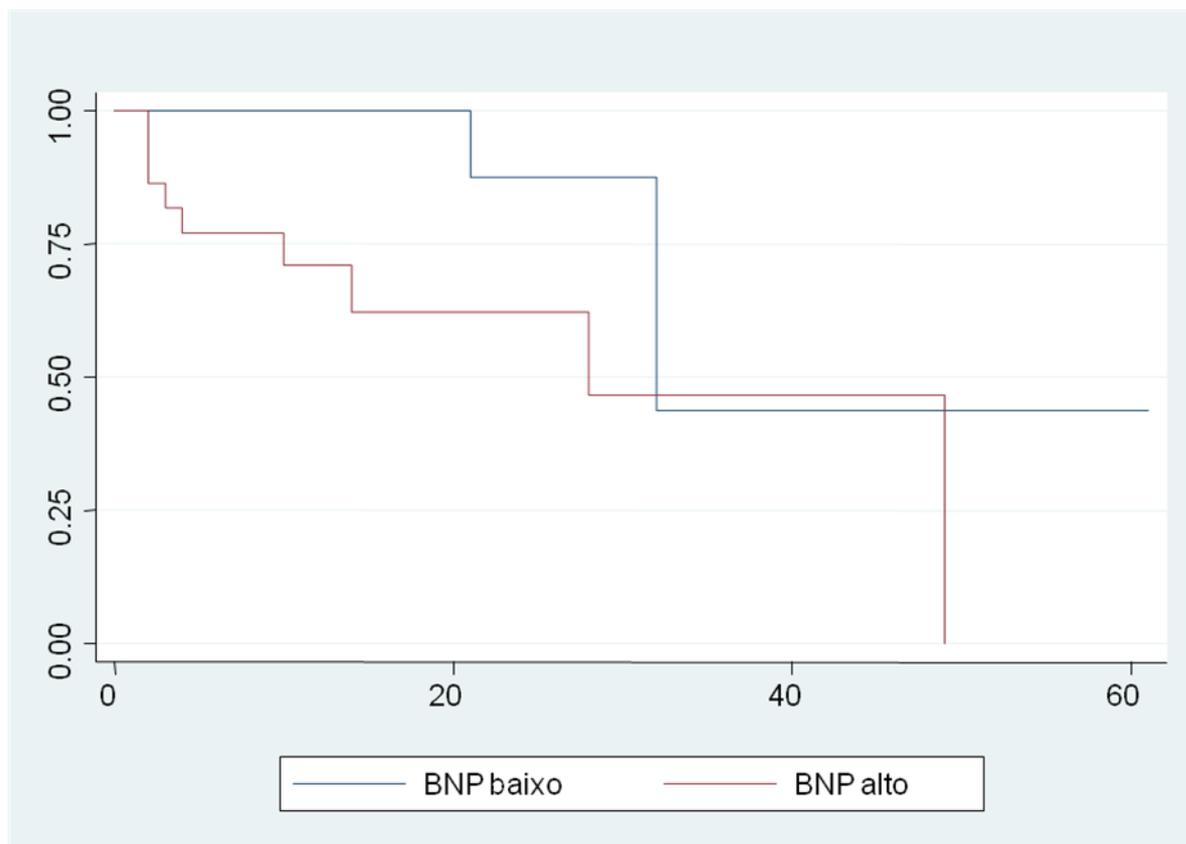


Figura 3. Curvas de sobrevivência em dias dos pacientes alocados nos grupos BNP baixo e BNP alto e internados em uma Unidade de Terapia Intensiva. São Luis, MA - 2010

### 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências científicas atuais indicam que a melhor estratégia para avaliação prognóstica em pacientes com TEP deva ser a que combine critérios clínicos, como o Escore de Risco de Genebra, dados ecocardiográficos e a dosagem de biomarcadores, como as troponinas e os peptídeos natriuréticos. No entanto, nos parece razoável acreditar que o uso de biomarcadores, notadamente o BNP, seja um método de avaliação prognóstica particularmente atraente para países em desenvolvimento, como o Brasil, uma vez que nestes a disponibilidade de ecocardiografia é limitada, principalmente em hospitais de menor porte e em regiões fora dos grandes centros urbanos. Citamos, como exemplo desta dificuldade logística, um trabalho realizado em um hospital de ensino dos Estados Unidos, onde o tempo médio para a realização de ECO, em pacientes com diagnóstico confirmado de TEP, foi de 13 horas após o início do tratamento com heparina (Kline, Hernandez-Nino *et al.*, 2006). Desta forma, podemos concluir que a dosagem plasmática do BNP não pode ser utilizada, isoladamente, como substituta da avaliação prognóstica realizada pela combinação de dados clínicos, ecocardiográficos e laboratoriais, porém sua utilidade recai, principalmente, em seu VPN, sendo um método auxiliar útil em serviços que não dispõem, rapidamente, de ecocardiografia.

## REFERÊNCIAS

Cavallazzi, R., A. Nair, *et al.* Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review. Intensive Care Med, v.34, n.12, Dec, p.2147-56. 2008.

Coutance, G., O. Le Page, *et al.* Prognostic value of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. Crit Care, v.12, n.4, p.R109. 2008.

Dalen, J. E. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. Chest, v.122, n.4, Oct, p.1440-56. 2002.

Deheinzelin, D., A. L. Braga, *et al.* Incorrect use of thromboprophylaxis for venous thromboembolism in medical and surgical patients: results of a multicentric, observational and cross-sectional study in Brazil. J Thromb Haemost, v.4, n.6, Jun, p.1266-70. 2006.

Geerts, W. H., G. F. Pineo, *et al.* Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest, v.126, n.3 Suppl, Sep, p.338S-400S. 2004.

Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. Eur Heart J, v.21, n.16, Aug, p.1301-36. 2000.

Horlander, K. T., D. M. Mannino, *et al.* Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. Arch Intern Med, v.163, n.14, Jul 28, p.1711-7. 2003.

Houben, A. J., K. Van Der Zander, *et al.* Vascular and renal actions of brain natriuretic peptide in man: physiology and pharmacology. Fundam Clin Pharmacol, v.19, n.4, Aug, p.411-9. 2005.

Kline, J. A., J. Hernandez-Nino, *et al.* Surrogate markers for adverse outcomes in normotensive patients with pulmonary embolism. Crit Care Med, v.34, n.11, Nov, p.2773-80. 2006.

Klok, F. A., I. C. Mos, *et al.* Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. Am J Respir Crit Care Med, v.178, n.4, Aug 15, p.425-30. 2008.

Kucher, N. e S. Z. Goldhaber. Management of massive pulmonary embolism. Circulation, v.112, n.2, Jul 12, p.e28-32. 2005.

Kucher, N., E. Rossi, *et al.* Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. Arch Intern Med, v.165, n.15, Aug 8-22, p.1777-81. 2005.

Kurose, M., M. Yoshimura, *et al.* Raised plasma BNP in a patient with acute pulmonary thromboembolism. Heart, v.78, n.3, Sep, p.320-1. 1997.

Maisel, A. S., P. Krishnaswamy, *et al.* Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med, v.347, n.3, Jul 18, p.161-7. 2002.

Nendaz, M. R., P. Bandelier, *et al.* Validation of a risk score identifying patients with acute pulmonary embolism, who are at low risk of clinical adverse outcome. Thromb Haemost, v.91, n.6, Jun, p.1232-6. 2004.

Rocha, A. T., P. Braga, *et al.* [Inadequacy of thromboprophylaxis in hospitalized medical patients]. Rev Assoc Med Bras, v.52, n.6, Nov-Dec, p.441-6. 2006.

Samama, M. M., A. T. Cohen, *et al.* A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. N Engl J Med, v.341, n.11, Sep 9, p.793-800. 1999.

Sanchez, O., L. Trinquart, *et al.* Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. Eur Heart J, v.29, n.12, Jun, p.1569-77. 2008.

Stein, P. D., F. Kayali, *et al.* Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998. Am J Cardiol, v.93, n.9, May 1, p.1197-9. 2004.

Tulevski, li, A. Hirsch, *et al.* Increased brain natriuretic peptide as a marker for right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. Thromb Haemost, v.86, n.5, Nov, p.1193-6. 2001.

Volschan, A., D. C. De Albuquerque, *et al.* Pulmonary embolism: multicenter registry in tertiary hospitals. Rev Bras Ter Intensiva, v.21, n.3, Aug., p.237-246. 2009.

Wicki, J., A. Perrier, *et al.* Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. Thromb Haemost, v.84, n.4, Oct, p.548-52. 2000.

**APÊNDICE A - FICHA-PROTOCOLO**  
**FICHA-PROTOCOLO ESTUDO BNP X TEP**

**DATA:**

**IDENTIFICAÇÃO**

NOME:

PRONTUÁRIO:

SEXO

FEM ( ) MASC ( )

IDADE:

IMC:

**MOTIVO DA INTERNAÇÃO NA UTI:**

**ANTECEDENTES MÓRBIDOS PESSOAIS**

DM

SIM ( ) NÃO ( )

HAS

SIM ( ) NÃO ( )

FA

SIM ( ) NÃO ( )

**FATORES DE RISCO**

IMOBILIDADE

SIM ( ) NÃO ( )

TROMBOFILIA

SIM ( ) NÃO ( )

TRAUMA

SIM ( ) NÃO ( )

NEOPLASIA

SIM ( ) NÃO ( )

SÍNDROME NEFRÓTICA

SIM ( ) NÃO ( )

TABAGISMO

SIM ( ) NÃO ( )

HISTÓRIA FAMILIAR

SIM ( ) NÃO ( )

PÓS-OPERATÓRIO

SIM ( ) NÃO ( )

OBESIDADE

SIM ( ) NÃO ( )

PREVENÇÃO PARA TVP/TEP

SIM ( ) NÃO ( )

EPISÓDIOS PRÉVIOS DE TVP/TEP

SIM ( ) NÃO ( )

OUTROS

SIM ( ) NÃO ( )

USO PRÉVIO DE NORA/DOPA E/OU VM

SIM ( ) NÃO ( )

APACHE II

VALOR:

**DIAGNÓSTICO**

DÍMERO-D	VALOR:
BNP	VALOR:
DUPLEX SCAN VENOSO DE MMII COM TROMBO	SIM ( ) NÃO ( )
ANGIO-TC PULMONAR COM TROMBO	SIM ( ) NÃO ( )
ETE COM TROMBO	SIM ( ) NÃO ( )
ANGIOGRAFIA PULMONAR COM TROMBO	SIM ( ) NÃO ( )
<b>ECO</b>	
DIÂMETRO DO AE:	
MASSA DO VE:	
FE:	
IVD	SIM ( ) NÃO ( )
<b>EVOLUÇÃO</b>	
ÓBITO	SIM ( ) NÃO ( )
CHOQUE COM NECESSIDADE DE NORA/DOPA	SIM ( ) NÃO ( )
NECESSIDADE DE VM	SIM ( ) NÃO ( )
IVD PELO ECO	SIM ( ) NÃO ( )

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)