

Valor Prognóstico do NT-proBNP versus Classificação de Killip em Pacientes com Síndromes Coronarianas Agudas

Prognostic Value of NT-proBNP versus Killip Classification in Patients with Acute Coronary Syndromes

Thiago M. B. Souza,¹ Antônio Maurício S. Cerqueira Jr.,¹ Jessica G. Suerdieck,¹ Nicole C. de Sá,¹ Gabriella S. Sodré,¹ Vitor C. A. Correia,¹ Yasmin F. Lacerda,¹ Leticia L. Fonseca,¹ Marcia M. Noya-Rabelo,² Luis C. L. Correia¹

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,¹ Salvador, BA – Brasil

Hospital São Rafael,² Salvador, BA – Brasil

Resumo

Fundamento: Os níveis plasmáticos de peptídeos natriuréticos cerebrais têm melhor precisão diagnóstica em comparação com a avaliação clínico-radiológica para insuficiência cardíaca aguda. Nas síndromes coronárias agudas (SCA), o valor prognóstico da insuficiência cardíaca aguda é incorporado nos modelos preditivos através da classificação de Killip. Não está estabelecido se o NT-proBNP poderia aumentar a previsão prognóstica.

Objetivo: Avaliar se o NT-proBNP, como medida da disfunção ventricular esquerda, melhora o valor prognóstico intra-hospitalar do escore GRACE na SCA.

Métodos: Foram incluídos no estudo pacientes admitidos por dor torácica aguda, com eletrocardiograma e/ou critérios de troponina para SCA. O nível plasmático de NT-proBNP foi medido no momento da admissão hospitalar e o desfecho primário foi definido como morte cardiovascular durante a hospitalização. Foi considerado significativo o valor de $p < 0,05$.

Resultados: A mortalidade cardiovascular entre os 352 pacientes estudados foi de 4,8%. O valor preditivo do NT-proBNP para morte cardiovascular foi mostrado por uma estatística C de 0,78 (IC 95% = 0,65-0,90). Após o ajuste para o modelo GRACE subtraído pela variável Killip, o NT-proBNP permaneceu independentemente associado à morte cardiovascular ($p = 0,015$). No entanto, a discriminação pelo modelo logístico GRACE-BNP (estatística C = 0,83; IC 95% = 0,69-0,97) não foi superior ao escore GRACE tradicional com Killip (estatística C = 0,82; IC 95% = 0,68-0,97). O modelo GRACE-BNP não proporcionou melhora na classificação dos pacientes de alto risco pelo Escore GRACE (índice líquido de reclassificação = -0,15; $p = 0,14$).

Conclusão: Apesar da associação estatística com a morte cardiovascular, não houve evidências de que o NT-proBNP aumente o valor prognóstico do escore GRACE na SCA. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(4):666-672)

Palavras-chave: Síndrome Coronariana Aguda; Insuficiência Cardíaca; Peptídeo Natriurético Encefálico; Mortalidade; Disfunção Ventricular Esquerda; Biomarcadores.

Abstract

Background: Plasma levels of brain natriuretic peptides have better diagnostic accuracy compared to clinical-radiologic judgment for acute heart failure. In acute coronary syndromes (ACS), the prognostic value of acute heart failure is incorporated into predictive models through Killip classification. It is not established whether NT-proBNP could increment prognostic prediction.

Objective: To evaluate whether NT-proBNP, as a measure of left ventricular dysfunction, improves the in-hospital prognostic value of the GRACE score in ACS.

Methods: Patients admitted due to acute chest pain, with electrocardiogram and/or troponin criteria for ACS were included in the study. The plasma level of NT-proBNP was measured at hospital admission and the primary endpoint was defined as cardiovascular death during hospitalization. P-value < 0.05 was considered as significant.

Results: Among 352 patients studied, cardiovascular mortality was 4.8%. The predictive value of NT-proBNP for cardiovascular death was shown by a C-statistic of 0.78 (95% CI = 0.65–0.90). After adjustment for the GRACE model subtracted by Killip variable, NT-proBNP remained independently associated with cardiovascular death ($p = 0.015$). However, discrimination by the GRACE-BNP logistic model (C-statistics = 0.83; 95%CI = 0.69–0.97) was not superior to the traditional GRACE Score with Killip (C-statistic = 0.82; 95%CI = 0.68–0.97). The GRACE-BNP model did not provide improvement in the classification of patients to high risk by the GRACE Score (net reclassification index = -0.15; $p = 0.14$).

Conclusion: Despite the statistical association with cardiovascular death, there was no evidence that NT-proBNP increments the prognostic value of GRACE score in ACS. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(4):666-672)

Keywords: Acute Coronary Syndrome; Heart Failure; Natriuretic Peptide, Brain; Mortality; Ventricular Dysfunction, Left; Biomarkers.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Luis Correia •

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – Av. Princesa Leopoldina, 19/402. CEP 40050-420, Salvador, BA – Brasil

E-mail: lccorreia@cardiol.br

Artigo recebido em 13/11/2018, revisado em 20/05/2019, aceito em 05/06/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20180345>

Introdução

O peptídeo natriurético cerebral é um pró-hormônio, biologicamente medido por seu fragmento ativo ou sua porção terminal inativa (NT-proBNP). Essas moléculas são biomarcadores de disfunção ventricular esquerda, liberadas na corrente sanguínea por miócitos submetidos à tensão da parede devido à sobrecarga volumétrica ou pressórica.¹ Esses peptídeos apresentam melhor acurácia na detecção de insuficiência cardíaca do que a avaliação clínico-radiológica, podendo identificar subníveis clínicos de descompensação.²

A presença de disfunção ventricular esquerda é um importante determinante no prognóstico de pacientes com síndromes coronarianas agudas (SCA). Nesse contexto, modelos preditivos multivariados^{3,4} levam em consideração a presença de disfunção ventricular esquerda clinicamente manifestada, bem representada pela classificação de Killip e Kimball.⁵ Dois motivos sustentam a hipótese de que o uso de biomarcadores plasmáticos possa aumentar o valor prognóstico desses modelos: a capacidade de quantificar numericamente o grau de descompensação cardíaca e a maior sensibilidade a alterações subclínicas, sem prejudicar a especificidade.²

No contexto da SCA, a concentração de NT-proBNP possui uma precisão prognóstica bem documentada.⁶ No entanto, do ponto de vista preditivo, se o NT-proBNP possui um valor incremental em relação aos modelos probabilísticos que já contêm Killip como variável preditora é uma questão controversa.⁷⁻⁹ Entre os modelos validados para predição de risco, o escore GRACE é o de melhor precisão prognóstica, contendo a classe Killip como marcador de insuficiência cardíaca.¹⁰⁻¹² Nesta coorte, testamos a hipótese de que a incorporação de NT-proBNP aumenta o valor prognóstico do escore GRACE em pacientes com SCA. O NT-proBNP foi medido no momento da admissão hospitalar e o desfecho primário foi definido como morte cardiovascular durante a hospitalização.

Métodos

Seleção de amostra

Pacientes internados consecutivamente na unidade coronariana (UC) de um hospital terciário, entre setembro de 2007 e outubro de 2013, por suspeita de SCA (angina instável e infarto do miocárdio) foram prospectivamente incluídos no estudo. Os critérios de inclusão foram desconforto no peito, além de pelo menos um dos três critérios objetivos:

- 1) marcador biológico positivo de necrose miocárdica, definida como troponina T $\geq 0,01$ ug/L ou troponina I $> 0,034$ g/L, correspondendo a valores acima de 99%;¹³
- 2) alteração eletrocardiográfica isquêmica, consistindo em inversão da onda T ($\geq 0,1$ mV) ou alterações do segmento ST ($\geq 0,05$ mV); e
- 3) doença arterial coronariana previamente documentada, definida como história de infarto do miocárdio com onda Q ou angiografia prévia demonstrando obstrução coronariana $\geq 70\%$.

Foram excluídos pacientes sem dosagem de NT-proBNP ou que não concordaram em participar do estudo. O protocolo estava em conformidade com a Declaração de Helsinque, foi

aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição e todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Medição do NT-proBNP

A medição do NT-proBNP foi realizada em uma amostra de sangue coletada na chegada do paciente ao hospital, visando um atraso mínimo entre o início dos sintomas e a coleta de material. O plasma foi congelado a -70°C para a dosagem simultânea das amostras. Foi utilizado o método de imunoensaio (Biomérieux), considerando as seguintes definições de NT-proBNP alto:

- 1) Valores acima de 450 pg/ml em pacientes com menos de 50 anos de idade;
- 2) Valores acima de 900 pg/ml em pacientes acima de 50 anos de idade.²

Escore GRACE

O cálculo do escore GRACE foi baseado em: dados clínicos no momento da admissão, eletrocardiograma realizado dentro de 6 horas da admissão, dosagens de troponina T ou troponina I nas primeiras 12 horas e na primeira creatinina plasmática. A elevação dos marcadores de necrose miocárdica (como componente dos escores) foi definida como troponina acima de 99%. O escore GRACE inclui oito variáveis: cinco semiquantitativas, significando peso diferente para cada faixa etária (pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, creatinina plasmática e classe Killip), e três dicotômicas (depressão do segmento ST, elevação do marcador de necrose miocárdica e parada cardíaca na admissão). A pontuação final pode variar de 0 a 372.³

Desfecho clínico

O desfecho clínico foi a morte cardiovascular durante a internação, definida por um dos seguintes mecanismos: insuficiência cardíaca, arritmia ou devido a complicações de tratamentos relacionados à SCA.

Análise estatística

As variáveis numéricas foram expressas em média e desvio padrão, pois apresentaram distribuição normal ou pequeno desvio da normalidade, enquanto a mediana e o intervalo interquartil foram os preferidos em caso de desvio significativo da normalidade. As variáveis categóricas foram expressas em proporções. Os resultados preliminares foram acompanhados por um intervalo de confiança de 95% como medida de incerteza. Inicialmente, os valores preditivos das classes NT-proBNP e Killip foram avaliados pela área sob a curva ROC (estatística C), considerando-se como resultado a morte cardiovascular. Essas duas curvas foram comparadas estatisticamente pelo teste pareado de Hanley-McNeil.¹⁴ Além disso, o Teste Kappa foi utilizado para avaliar a concordância entre NT-proBNP alto e Killip > 1 na definição de insuficiência cardíaca.

A regressão logística foi usada para avaliar o valor incremental de NT-proBNP para o escore GRACE. A técnica de modificação do escore GRACE foi usada, substituindo a classificação de Killip pelo NT-proBNP e comparando esse

modelo GRACE-BNP com o GRACE tradicional. A modificação do GRACE foi realizada de duas maneiras, uma numérica e outra categórica. No primeiro caso, o coeficiente de regressão do NT-proBNP representou a alteração nas chances de log promovidas por cada unidade do NT-proBNP. Nesse caso, a equação de regressão logística determinou o peso do NT-proBNP (GRACE-BNP numérico). No segundo caso, um NT-proBNP alto acrescentou 20 pontos ao GRACE sem Killip, que é o equivalente ao valor de Killip II na pontuação (GRACE-BNP categórico).

As estatísticas C de ambos os modelos foram comparadas ao escore GRACE tradicional pelo teste de Hanley-McNeil. Por fim, a análise do índice de reclassificação líquida por Pencina¹⁵ foi utilizada para avaliar o valor de reclassificação do GRACE-BNP logístico e categórico em relação à definição de alto risco. Para essa reclassificação, o melhor ponto de corte para esses novos escores foi utilizado na curva ROC.

Em relação à definição do tamanho da amostra, foram utilizados dois critérios. Primeiramente, com o objetivo de atingir um poder de 80% para detectar uma diferença de 0,05 entre duas curvas ROC (referente aos escores) e prever uma correlação de 0,80 entre os escores, seria necessário inscrever 192 pacientes. Segundo, para inserir duas variáveis em um modelo de regressão logística, seriam necessários entre 10 e 20 eventos.¹⁶

Todos os testes acima foram considerados estatisticamente significativos se o valor de $p < 0,05$. O SPSS versão 21 foi o software utilizado para a análise.

Resultados

Características da amostra

A amostra foi composta por 352 pacientes, com idade média de 63 ± 14 anos, 60% do sexo masculino e 26% apresentando infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST. O escore GRACE apresentou mediana de 104 (IIQ 82–131), o que corresponde a risco intermediário. A mediana do NT-proBNP foi de 340 pg/ml (IIQ 86–1212), elevada em 29% dos pacientes. O tempo mediano entre o início dos sintomas e a dosagem de NT-pro-BNP foi de 15,5 horas (IIQ 8,2–32,5). A incidência de morte cardiovascular na fase hospitalar foi de 4,8%. As características da amostra estão descritas na Tabela 1.

NT-proBNP e Killip: Valor Preditivo Univariado

O NT-proBNP demonstrou capacidade preditiva moderada para morte cardiovascular, de acordo com a estatística C de 0,78 (IC 95% = 0,65–0,90, $p < 0,001$), enquanto o escore de Killip apresentou estatística C de 0,69 (IC 95% = 0,54–0,84, $p = 0,008$), sem diferença estatística entre as duas curvas ($p = 0,29$) (Figura 1). Os dois marcadores concordaram na definição de insuficiência cardíaca em 75% dos casos (8% com insuficiência cardíaca e 67% sem insuficiência auditiva), significando baixo nível de concordância pelo teste Kappa ($\kappa = 0,26$; IC95% = 0,54–0,84; $p < 0,001$).

Valor NT-pro-BNP independente e incremental

Na análise de regressão logística, o NT-proBNP numérico não manteve significância estatística após o ajuste para o

Tabela 1 – Características clínicas e laboratoriais da amostra selecionada

Variável	N
Tamanho da amostra	352
Idade (anos)	63 ± 14
Sexo masculino	210 (60%)
SCA	
Angina instável	102 (29%)
IAMCS ST	90 (26%)
IAMC ST	160 (45%)
Doença triarterial ou ACE	170 (48%)
ECG isquêmico	223 (63%)
Troponina Positiva	250 (71%)
Creatinina	$1,0 \pm 0,62$
Classificação Killip	
Killip I	308 (88%)
Killip II	18 (5%)
Killip III	25 (7%)
Killip IV	1 (0,3%)
NT-proBNP (pg/ml)	340 (86 – 1212)
Escore GRACE	104 (82 – 131)
Mortalidade	17 (4,8%)

*SCA: síndrome coronariana aguda; IAMCS ST: infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST; IAMC ST: infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST; ACE: artéria coronária esquerda; ECG: Eletrocardiograma; BNP: peptídeo natriurético cerebral.

escore GRACE tradicional ($p = 0,11$). Por outro lado, o NT-proBNP numérico permaneceu um preditor independente quando ajustado para o escore GRACE sem Killip ($p = 0,015$; para cada aumento de 500 pg/ml no NT-proBNP, um Beta de 0,029 foi observado, OR = 1,03; IC 95% = 1,006–1,05) (Tabela 2). O NT-proBNP categórico não foi um preditor independente após o ajuste para o escore GRACE ($p = 0,91$) nem para o escore GRACE sem Killip ($p = 0,36$).

Para análise do valor incremental de NT-proBNP em relação ao GRACE, comparamos as estatísticas C do GRACE-BNP logístico, do GRACE-BNP categórico e do escore GRACE tradicional. Os resultados da análise foram, respectivamente, 0,83 (IC 95% = 0,69–0,97), 0,82 (IC 95% = 0,68–0,96) e 0,82 (IC 95% = 0,68–0,97). Portanto, nenhum valor incremental das novas abordagens foi identificado (Figura 2).

Reclassificação do escore GRACE pelo NT-pro-BNP

Em relação à análise líquida de reclassificação, dos 17 pacientes que morreram, 3 foram corretamente reclassificados pelo GRACE-BNP logístico de baixo a alto risco, sem reclassificação incorreta, resultando em um índice líquido de reclassificação positivo (+ 0,18%). Entre os 335 pacientes que sobreviveram, 9 foram erroneamente reclassificados de baixo a alto risco, enquanto não houve reclassificação correta. Isso resultou em uma taxa de reclassificação líquida

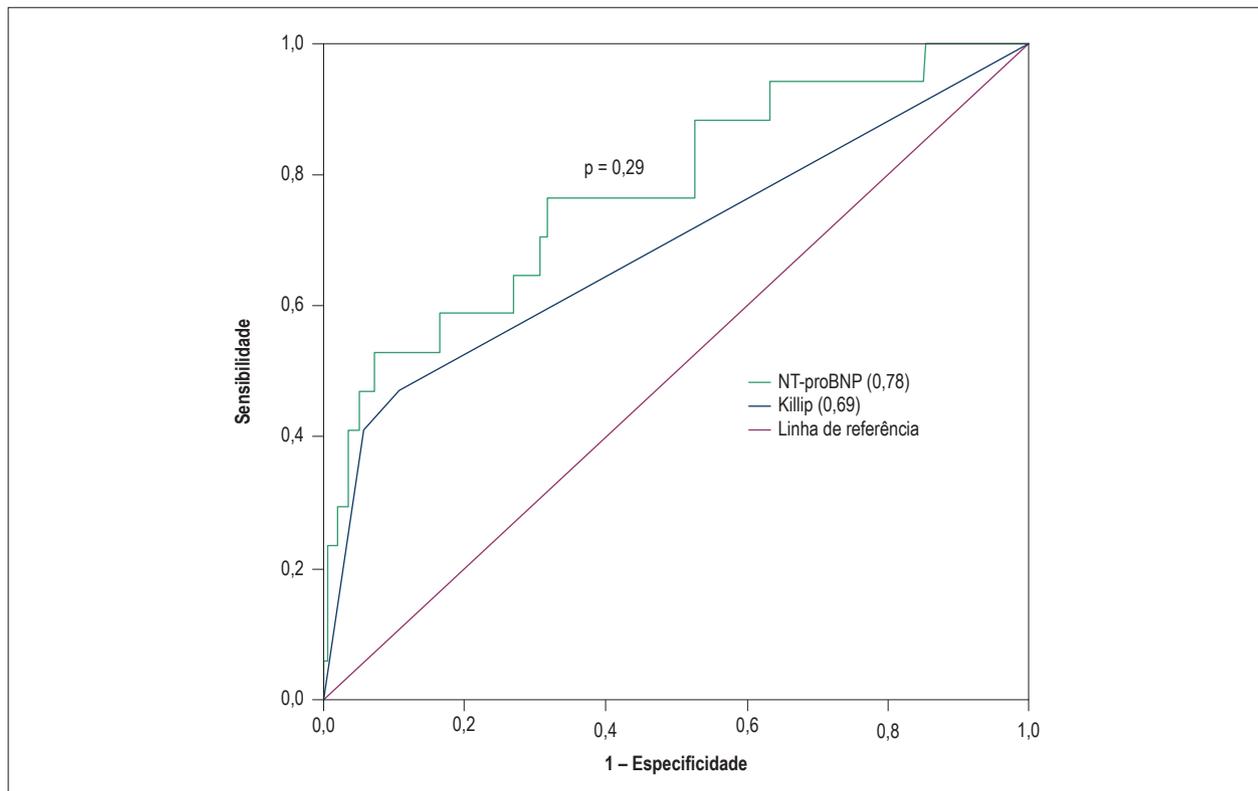


Figura 1 – A precisão do NT-pro-BNP na predição de morte tem um valor de 0,78 (IC 95% 0,65 – 0,9) na estatística C e na classificação Killip 0,69 (IC 95% 0,54 – 0,84).

Tabela 2 – Modelo de regressão logística contendo GRACE sem Killip e NT-proBNP numérico na previsão de óbitos

Variáveis	Coefficiente Beta	Odds ratio (IC 95%)	Valor de p
GRACE sem Killip	0,043	1,04 (1,02 – 1,06)	< 0,001
NT-proBNP / 500 pg/ml	0,000	1,03 (1,006 – 1,05)	0,015

negativa (-0,02%). Na análise final, considerando todos os pacientes, o índice líquido de reclassificação (NRI) total foi de 0,15% ($p = 0,14$) (Tabela 03). A reclassificação baseada no GRACE-BNP categórico mostrou resultados semelhantes (NRI = 0,08; $p = 0,44$). (Tabela 3)

Discussão

O presente estudo demonstra o valor prognóstico independente do NT-proBNP numérico após o ajuste no escore GRACE. No entanto, o NT-proBNP não melhorou a discriminação do GRACE Score, nem sua capacidade de reclassificação. Suas descobertas estão alinhadas com as noções de que nem todo preditor independente oferece valor incremental aos modelos tradicionais.¹⁷

Do ponto de vista explicativo, nossos achados reforçam que o status de descompensação cardíaca aumenta o risco de pacientes com SCA. Por outro lado, do ponto de vista preditivo, refinar a avaliação prognóstica com um biomarcador de insuficiência cardíaca mais preciso que a avaliação clínica não foi suficiente para aumentar a precisão dos modelos multivariados. Esta discussão tem como objetivo debater as

possíveis explicações para a ausência de valor incremental, confrontar os resultados deste artigo com evidências externas, reconhecer limitações metodológicas e abordar a relevância dos presentes resultados.

Hipóteses diferentes podem explicar a ausência do valor incremental de NT-proBNP. Serão apontadas três possibilidades, que compreendem as propriedades genéricas dos preditores e as especificidades do contexto clínico em questão. Primeiro, modelos probabilísticos são criados com variáveis que contribuem simultaneamente para a previsão de risco, cada uma com um peso preditivo proporcional à sua força de associação independente. A melhora de um único preditor (detecção de disfunção ventricular) entre muitos pode não representar uma mudança relevante. No presente caso, não foi proposta a incorporação de um marcador relacionado a um novo fenômeno, mas apenas a substituição da avaliação do fenômeno da insuficiência cardíaca por um marcador teoricamente melhor. Em segundo lugar, a capacidade preditiva do NT-proBNP reside teoricamente em sua característica contínua (variável numérica) e em sua capacidade de identificar a disfunção ventricular subclínica. É possível que o valor prognóstico da insuficiência cardíaca não

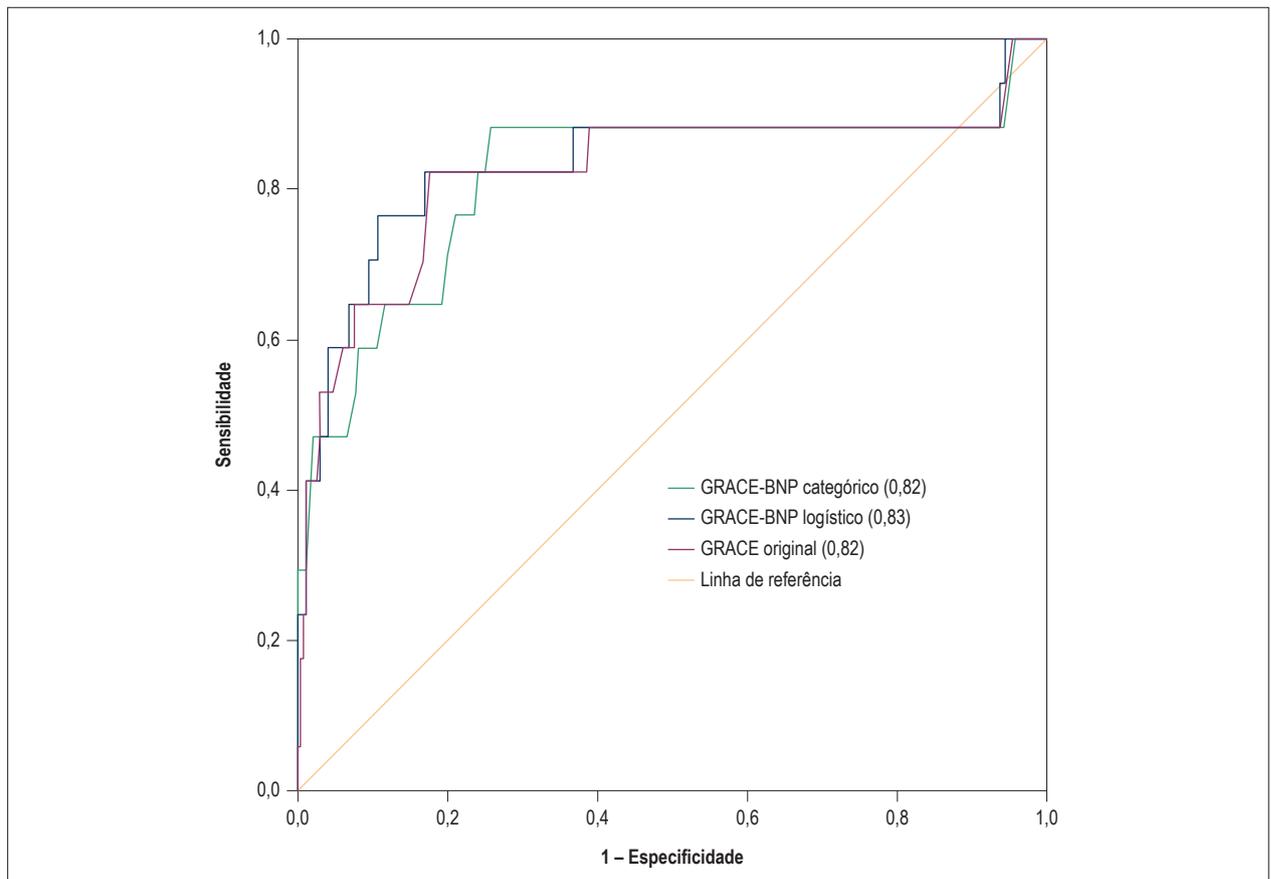


Figura 2 – Comparação das curvas ROC entre o GRACE original (0,82; IC95% = 0,68–0,97) e o GRACE-BNP logístico (0,83; IC95% = 0,69–0,97) e categórico (0,82; IC95% = 0,68–0,96) mostra estatística C semelhante entre as três pontuações.

Tabela 3 – Análise da reclassificação líquida pelo escore numérico GRACE-BNP em relação ao escore GRACE na definição de alto risco

	N	Reclassificação para alto risco	Reclassificação para baixo risco	NRI	Valor de p
Desfecho	17	3	0	+0,18%	
Sem desfecho	335	9	0	-0,02%	
Total	352	12	0	-0,15%	0,14

esteja nos níveis iniciais, limitando-se a graus mais avançados e clinicamente manifestados. Por fim, a precisão prognóstica do escore GRACE tradicional já é satisfatória, representada pela estatística C acima de 0,8, dificultando a melhoria de um marcador que funcione com boa capacidade preditiva.

Alguns estudos anteriores testaram o valor prognóstico dos peptídeos natriuréticos cerebrais na SCA. Embora exista um desacordo entre os estudos, uma análise cuidadosa dos resultados mostra que todos apontam para a mesma direção. Três estudos têm conclusões positivas em relação ao valor prognóstico desse tipo de marcador; entretanto, esses estudos avaliaram o valor preditivo independente, mas não testaram o valor incremental (discriminação ou reclassificação).¹⁸⁻²² Nesse contexto, nossos resultados não são discordantes. No entanto, nossa conclusão negativa reside em uma análise mais abrangente que não foi feita anteriormente. Em concordância, os dois estudos que avaliaram o valor incremental de modelos multivariados apresentaram a mesma conclusão que a nossa.^{7,8}

O presente trabalho apresenta dois aspectos originais: foi o primeiro estudo a agregar a análise de reclassificação proposta por Pencina e o único a ajustar o escore GRACE após a remoção de Killip, evitando uma eventual colinearidade entre Killip e NT-proBNP, que poderia induzir erro do tipo II. Essas abordagens trazem mais veracidade ao nosso resultado negativo.

As limitações metodológicas devem ser reconhecidas aqui, podendo ter promovido um resultado falso negativo. Primeiramente, sabe-se que, idealmente, um marcador de risco deve ser testado em um ambiente em que a equipe de atendimento não esteja ciente de seu resultado. Como esse marcador já está disponível em nossa prática clínica, a equipe tomou conhecimento do resultado do NT-proBNP, predispondo ao viés de desempenho, o que poderia melhorar o prognóstico de pacientes com alto NT-proBNP. Em segundo lugar, embora este estudo possuísse o tamanho planejado da amostra, faltava poder adicional para análises exploratórias. Por exemplo, não foi possível testar o valor incremental

do melhor ponto de corte do NT-proBNP. Para isso, seria necessária uma amostra para identificar o melhor ponto de corte e outra para testar seu valor incremental. No entanto, dado o tamanho da amostra, optamos por não dividi-la.

O valor de um resultado negativo deve ser contextualizado. Frequentemente, uma avaliação inadequada dos marcadores modifica o raciocínio clínico sem base probabilística. Ou seja, depois de estimar o risco com base no escore GRACE, nossa avaliação se tornaria menos precisa se aumentássemos mentalmente o risco depois de observar um alto valor de NT-proBNP. Seria uma reclassificação imprópria. Portanto, deve-se considerar que o escore GRACE tem melhor precisão que o NT-proBNP, o que não deve modificar a mensagem do primeiro. Por outro lado, a ausência de valor prognóstico não deve descredibilizar o valor do BNP no diagnóstico dos sintomas de dispneia durante a hospitalização ou no monitoramento do *status* volêmico dos pacientes que desenvolveram insuficiência cardíaca aguda.

Conclusão

Apesar de associar-se ao risco em uma abordagem univariada, não foi comprovado que o uso do NT-proBNP como medida da disfunção ventricular esquerda aumente o valor prognóstico intra-hospitalar do escore GRACE na SCA.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Souza TMB, Cerqueira Jr. AMS, Correia L; Obtenção de dados: Souza TMB, Cerqueira Jr.

Referências

- Hall C. Nt-probnp: the mechanism behind the marker. *J Card Fail.* 2005;11(5 suppl):S81-3.
- Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The n-terminal pro-bnp investigation of dyspnea in the emergency department (pride) study. *Am J Cardiol.* 2005;95(8):948-54.
- Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med.* 2003;163(19):2345-53.
- Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, et al. TIMI risk score for st-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an intravenous npa for treatment of infarcting myocardium early ii trial substudy. *Circulation.* 2000;102(17):2031-7.
- Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol.* 1967;20(4):457-4.
- Zeng X, Li L, Su Q. The prognostic value of n-terminal pro-brain natriuretic peptide in non-st elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(4):731-9.
- Meune C, Drexler B, Haaf P, Reichlin T, Reiter M, Meissner J, et al. The grace score's performance in predicting in-hospital and 1-year outcome in the era of high-sensitivity cardiac troponin assays and b-type natriuretic peptide. *Heart.* 2011;97(18):1479-83.
- AMS, Suerdieck JG, Sá NC, Sodré GS, Correia VCA, Lacerda YF, Fonseca LL, Noya-Rabelo MM; Análise e interpretação dos dados: Souza TMB, Cerqueira Jr. AMS, Suerdieck JG, Sá NC, Sodré GS; Análise estatística: Souza TMB, Cerqueira Jr. AMS, Suerdieck JG, Sá NC, Correia VCA, Lacerda YF, Fonseca LL, Noya-Rabelo MM, Correia L; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Souza TMB, Cerqueira Jr. AMS, Suerdieck JG, Sá NC, Sodré GS, Correia VCA, Lacerda YF, Fonseca LL, Noya-Rabelo MM, Correia L.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

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 estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de Monte Tabor sob o número de protocolo 36/11. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

14. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology*. 1983;148(3):839-43.
15. Xanthakis V, Sullivan LM, Vasan RS, Benjamin EJ, Massaro JM, D'Agostino RB, et al. Assessing the incremental predictive performance of novel biomarkers over standard predictors. *Stat Med*. 2014;33(15):2577-84.
16. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996;49(12):1373-9.
17. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*. 2012;308(8):788-95.
18. Almeida R, Mariano L, Gavina C, Pinho T, Vasconcelos M, Ferreira A, et al. The value of nt-probnp in early risk stratification of acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol*. 2006;25(1):71-5.
19. Bassan F, Bassan R, Esportatte R, Santos B, Tura B. Very long-term prognostic role of admission bnp in non-st segment elevation acute coronary syndrome. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(3):218-25.
20. Galvani M, Ottani F, Oltrona L, Ardissino D, Gensini GF, Maggioni AP, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission has prognostic value across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004;110(2):128-34.
21. Ranjith N, Pegoraro RJ, Naidoo DP, Esterhuizen TM. Prognostic value of n-terminal-pro-brain natriuretic peptide measurements in patients with acute coronary syndromes. *Cardiovasc J S Afr*. 2006;17(2):60-6.
22. Vieira C, Nabais S, Ramos V, Braga C, Gaspar A, Azevedo P, et al. Multimarker approach with cystatin c, n-terminal pro-brain natriuretic peptide, c-reactive protein and red blood cell distribution width in risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol*. 2014;33(3):127-36.

