



Relatório de **recomendação**

PROCEDIMENTO

Dezembro/2022

Peptídeos Natriuréticos tipo B (BNP e NT-ProBNP) para pacientes de 18 a 44 anos com insuficiência cardíaca

Brasília – DF
2022

2022 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Eduardo Freire de Oliveira - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Daniela de Almeida Cardoso – CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Revisão

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto dos Santos - DGITS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudos que avaliam a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica e estudos que visam a regulação sanitária ou de preço das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

TABELAS

Tabela 1 - Quantidade de estabelecimentos que fazem dosagem de peptídeos natriuréticos tipo B.	14
Tabela 2 - Quantidade de estabelecimentos que fazem dosagem de peptídeos natriuréticos tipo B por região e ano de atendimento.....	14
Tabela 3 - Estimativa do número de pacientes com idade superior a 45 anos que utilizariam o procedimento de dosagem de peptídeos natriuréticos no Sistema Único de Saúde no período e de 2023 a 2027.....	18
Tabela 4 - Estimativa do número de pacientes com idade entre 19 e 44 anos que utilizariam o procedimento de dosagem de peptídeos natriuréticos no Sistema Único de Saúde no período e de 2023 a 2027.....	18
Tabela 5 - Impacto orçamentário incremental para a ampliação do procedimento de dosagem de peptídeos natriuréticos para a faixa etária de 18 a 44 anos no Sistema Único de Saúde no período e de 2023 a 2027.....	19
Tabela 6 - Cenário alternativo 2 – Incidência de 1% - Impacto orçamentário incremental para a ampliação do procedimento de dosagem de peptídeos natriuréticos para a faixa etária de 18 a 44 anos no Sistema Único de Saúde no período e de 2023 a 2027.....	19
Tabela 7 - Cenário alternativo 3 – Incidência de 4% - Impacto orçamentário incremental para a ampliação do procedimento de dosagem de peptídeos natriuréticos para a faixa etária de 18 a 44 anos no Sistema Único de Saúde no período e de 2023 a 2027.....	20

QUADROS

Quadro 1 - Ficha técnica com a descrição da tecnologia BNP	12
Quadro 2 - Dados sobre a tecnologia.	21

FIGURAS

Figura 1 - Algoritmo de tratamento para a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida	11
Figura 2 - Número de pacientes em uso de sacubitril/valsartana (em azul) e número de procedimentos de dosagem de peptídeos natriuréticos (em laranja) realizados entre 2020 e 2022. Fonte: TABWIN, SABEIS, 2022. Nota: O valor para o número de procedimentos de dosagem de peptídeos natriuréticos para o ano de 2022 foi calculado para o período de janeiro a setembro de 2022.	16
Figura 3 - Incidência de insuficiência cardíaca por 1.000 pessoas/ano para adultos jovens por publicação e média das publicações.	17
Figura 4 - Incidência de insuficiência cardíaca por 1.000 pessoas/ano para adultos > 45 anos por publicação e média das publicações.	18

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	7
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	7
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	8
4.	INTRODUÇÃO	10
5.	A TECNOLOGIA	12
6.	CONSIDERAÇÕES SOBRE AS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	13
7.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	14
8.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	20
9.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	22
10.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	22
11.	REFERÊNCIAS.....	22

Versão preliminar

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise de impacto orçamentário referente à ampliação de uso dos testes peptídeos natriuréticos tipo B (BNP e NT-ProBNP) para pacientes com insuficiência cardíaca na faixa etária de 18 a 44 anos no âmbito do SUS, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/ Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

Versão preliminar

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Peptídeos Natriuréticos tipo B (BNP e NT-ProBNP)

Indicação: Avaliação de pacientes adultos jovens com 18 a 44 anos e com insuficiência cardíaca.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE do Ministério da Saúde – MS, SCTIE/MS

Introdução: A dosagem dos níveis séricos de peptídeos natriuréticos cerebrais (BNP e o N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B - NT-proBNP) é frequentemente utilizada em pacientes elegíveis para estabelecer o diagnóstico e a gravidade da insuficiência cardíaca. Na Diretriz do Ministério da Saúde preconiza-se a dosagem de peptídeos natriuréticos tipo B (BNP ou NT-proBNP) em duas situações: 1. Diagnóstico de IC de forma complementar à ecocardiografia nos casos com risco baixo a moderado e suspeita da doença; 2. Critério para a utilização de sacubitril/valsartana. O procedimento de dosagem de peptídeos natriuréticos tipo B (BNP e NT-proBNP) foi incorporado ao Sistema Único de Saúde em 2020 por meio da Portaria (retificação) nº 296 de 03/04/2020 da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES). Neste momento estabeleceu-se como idade mínima para acesso ao procedimento a de 45 anos. Entretanto, em 2021, por meio da Portaria nº 78 de 27/01/21 da SAES incorporou-se o medicamento sacubitril/valsartana para o tratamento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida em pacientes classificados, segundo a *New York Heart Association* (NYHA), na classe II, com idade inferior a 75 anos e com elevação dos peptídeos cerebrais natriuréticos. Segundo a Portaria nº 78 de 2021, estabeleceu-se um limite inferior de idade de 18 anos para ter acesso ao medicamento. Dessa forma, faz-se necessário expandir a faixa etária elegível para ter acesso ao procedimento de dosagem de peptídeos natriuréticos para incluir o segmento de 18 a 44 anos

Evidências clínicas: A Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) tornou pública, por meio da publicação da Portaria nº 40, de 8 de agosto de 2019, a decisão de incorporar o sacubitril/valsartana para o tratamento de insuficiência cardíaca crônica em pacientes com classe funcional NYHA II e BNP > 150 (ou NTProBNP > 600), com fração de ejeção reduzida (FEVE < ou = 35%), idade menor ou igual a 75 anos e refratários ao melhor tratamento disponível, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. Dessa forma, a recomendação da Comissão acatada pela SCTIE já previa a utilização da dosagem de peptídeos natriuréticos do tipo B em adultos diagnosticados com insuficiência cardíaca e com indicação inicial de tratamento com sacubitril/valsartana. Entende-se, portanto, que seja dispensável uma nova análise de evidências clínicas sobre a utilização da dosagem desses peptídeos na faixa etária de 18 a 44 anos.

Análise de impacto orçamentário: Elaborou-se uma análise de impacto orçamentário na perspectiva do Sistema Único de Saúde no horizonte temporal de cinco anos a partir da série histórica da produção ambulatorial do procedimento de dosagem de peptídeos natriuréticos tipo B no SUS. Por meio de regressão linear estimou-se a provável produção do exame para o período de 2023 a 2024 para indivíduos na faixa etária acima de 45 anos. Em seguida, por proporcionalidade, utilizando como balizador a incidência da doença nas diferentes faixas etárias (maiores que 45 anos e entre 18 e 44 anos) derivou-se o número de exames esperados para a população mais jovem. O impacto orçamentário incremental estimado

para a ampliação do procedimento de dosagem de peptídeo a natriuréticos para a faixa etária de 18 a 44 anos variou entre R\$ 96.876 e R\$ R\$ 97.864, para os anos de 2023 e 2027, respectivamente, somando no período de cinco anos aproximadamente R\$ 500.000,00.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Após buscas nas bases ClinicalTrials e Cortelis foram encontradas cinco tecnologias já com registro na Anvisa que são compatíveis com a realização da dosagem de peptídeos natriuréticos tipo B.

Considerações finais: Este relatório sofreu uma ampla modificação em relação à versão inicialmente submetida para a Conitec. Isso ocorreu porque a primeira versão fora elaborada em momento anterior à possibilidade de acessar os dados consolidados sobre a produção ambulatorial dos procedimentos de dosagem dos peptídeos natriuréticos e também sobre a utilização de sacubitril/valsartana. No momento em que esses dados consolidados foram avaliados, como explicou-se no relatório, identificou-se que uma análise de impacto orçamentário baseada em demanda epidemiológica causaria uma grande distorção em relação à real projeção de exames que seriam realizados entre 2023 e 2027. Essa percepção se formou pela análise dos dados referentes ao número de serviços no SUS que vem ofertando o serviço de dosagem dos peptídeos natriuréticos no período de 2020 a 2022, ainda reduzido e em ampliação. Isso significa que o serviço vem se estruturando para que possam ofertar esse serviço e seria de fato o fator determinante do número de procedimentos realizados no SUS. Desta forma, optou-se por refazer a análise com dados de demanda aferida.

Recomendação preliminar da Conitec: Durante a 115ª reunião ordinária da Conitec em 1º de dezembro de 2022 o plenário emitiu por unanimidade recomendação favorável à ampliação de uso do procedimento de dosagem de peptídeos natriuréticos tipo B (BNP e NT-ProBNP) para a faixa etária de 18 a 44 anos.

4. INTRODUÇÃO

De acordo com as Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (**Portaria Conjunta nº 17, de 18 de novembro de 2020**), a insuficiência cardíaca (IC) é a via final de muitas doenças que afetam o coração, o que explica a sua crescente prevalência. A atenção aos pacientes com IC é um desafio pelo caráter progressivo da doença, a limitação da qualidade de vida e a alta mortalidade. Recentemente, o número de pessoas vivendo com IC no mundo foi estimado em 23 milhões. Uma em cada cinco pessoas tem chance de desenvolver a síndrome ao longo da vida. No período de 2004 a 2014, foram registradas 301.136 mortes decorrentes de IC em hospitais públicos brasileiros. A IC é a principal causa de re-hospitalização no Brasil, com elevada mortalidade em 5 anos, respondendo por cerca de 5% do orçamento destinado aos gastos com saúde no País ⁽¹⁾.

Na insuficiência cardíaca ocorre a ativação contínua de sistemas neuro-hormonais como os compostos pelo eixo renina-angiotensina-aldosterona (RAA) e pelo sistema nervoso simpático (SNS). Este estímulo ininterrupto causa a secreção de fatores neuro-hormonais como renina e angiotensina II, que estão diretamente implicados na fisiopatologia da insuficiência cardíaca. Nos estágios iniciais da doença, o decréscimo do débito cardíaco e da pressão sanguínea desencadeiam alterações na regulação dos citados sistemas neuro-hormonais como mecanismo compensatório para manter a homeostasia. Em longo prazo, entretanto, esta ativação prolongada causa remodelamento cardíaco, com consequente hipertrofia e fibrose do órgão, o que, em última análise, prejudica o mecanismo compensatório e propicia uma piora da condição clínica⁽²⁾.

A intensificação dos sistemas neuro-hormonais também estimula a produção de fatores neuro-humorais em uma tentativa de contrabalançar os efeitos deletérios da exposição contínua à renina e angiotensina II citados anteriormente. Um dos principais exemplos de fatores neuro-humorais cardioprotetores é o dos peptídeos natriuréticos, constituídos por três classes de moléculas, peptídeos natriuréticos atriais, peptídeos natriuréticos cerebrais e peptídeos natriuréticos do tipo C. As duas primeiras classes de moléculas são secretadas pelo coração e antagonizam os efeitos da angiotensina II⁽²⁾.

Os níveis sanguíneos dos peptídeos natriuréticos atriais (ANP) e cerebrais (BNP) estão aumentados em indivíduos diagnosticados com doenças cardíacas, como a insuficiência cardíaca, o que os posicionou como potenciais biomarcadores para estas doenças. Como os níveis plasmáticos dos BNP estão marcadamente aumentados na insuficiência cardíaca, estabeleceu-se que esses biomarcadores poderiam ser utilizados no diagnóstico e prognóstico da doença⁽²⁾.

Nessa esteira, a dosagem dos níveis séricos de peptídeos natriuréticos cerebrais (BNP e o N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B - NT-proBNP) é frequentemente utilizada em pacientes elegíveis para estabelecer o diagnóstico e a gravidade da insuficiência cardíaca. De maneira geral os níveis séricos desses dois peptídeos BNP e NT-proBNP são semelhantes, e ambos podem ser utilizados, respeitados os respectivos pontos de corte e valores de referência⁽³⁾.

Regra geral, em relação ao valor prognóstico, quanto maiores forem os níveis plasmáticos dos peptídeos natriuréticos, maior será o risco de desfechos de saúde negativos em curto e longo prazos, incluindo-se aí mortalidade

por causas cardiovasculares e por todas as causas e eventos cardiovasculares maiores. Entretanto, o valor prognóstico não se mantém para todos que vivem com a doença, particularmente aqueles com insuficiência cardíaca avançada com níveis desses biomarcadores cronicamente elevado⁽³⁾.

Na Diretriz do ministério da Saúde preconiza-se a dosagem de peptídeos natriuréticos tipo B (BNP ou NT-proBNP) em duas situações: 1. **Diagnóstico de IC de forma complementar à ecocardiografia nos casos com risco baixo a moderado e suspeita da doença;** 2. **Critério para a utilização de sacubitril/valsartana (Figura 1).**

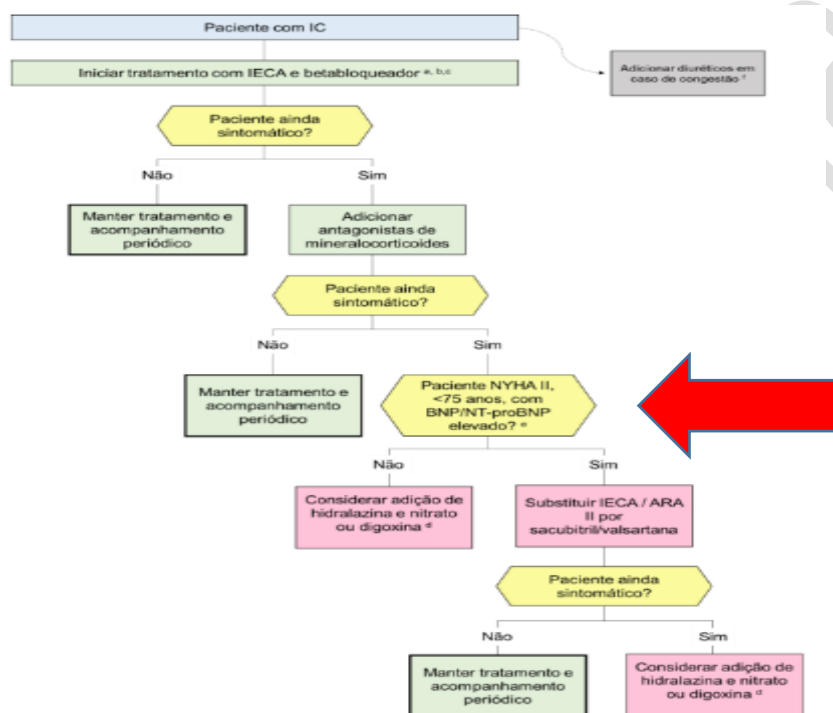


Figura 1 - Algoritmo de tratamento para a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

O procedimento de dosagem de peptídeos natriuréticos tipo B (BNP e NT-proBNP) foi incorporado ao Sistema Único de Saúde em 2020 por meio da Portaria (retificação) nº296 de 03/04/2020 da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES). Neste momento estabeleceu-se como idade mínima para acesso ao procedimento a de 45 anos. Entretanto, em 2021, por meio da Portaria nº 78 de 27/01/21 da SAES incorporou-se o medicamento sacubitril/valsartana para o tratamento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida em pacientes classificados, segundo a *New York Heart Association* (NYHA), na classe II, com idade inferior a 75 anos e com elevação dos peptídeos cerebrais natriuréticos. Segundo a Portaria nº 78 de 2021, estabeleceu-se um limite inferior de idade de 18 anos para ter acesso ao medicamento. Dessa forma, faz-se necessário expandir a faixa etária elegível para ter acesso ao procedimento de dosagem de peptídeos natriuréticos para incluir o segmento de 18 a 44 anos. Neste relatório apresenta-se uma análise

de impacto orçamentário referente à expansão da dosagem de peptídeos cerebrais natriuréticos para a faixa etária de 18 a 44 anos.

5. A TECNOLOGIA

O biomarcador peptídeo natriurético tipo B (BNP) e sua pró-molécula (NT-ProBNP) são exames laboratoriais dosados no sangue periférico dos pacientes.

Quadro 1 - Ficha técnica com a descrição da tecnologia BNP

Tipo	Produto para a saúde – Testes para a determinação quantitativa de peptídeo natriurético cerebral
Princípio do Teste	Os testes baseiam-se em reação quimioluminescente gerada pela conjugação entre anticorpos anti-BNP marcados e as moléculas de BNP presentes no plasma. A reação quimioluminescente resultante é medida como unidades de luz relativa (RLUs). Existe uma relação direta entre a quantidade de BNP na amostra e os RLUs detectados pelo sistema óptico.
Nome Técnico	Peptídeo natriurético cerebral humano (BNP) e N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP)
Descrição Técnica	Elevados níveis de peptídeos natriuréticos, incluindo o NT-proBNP, podem ajudar a identificar pacientes que necessitam de avaliação cardíaca mais detalhada e auxiliam no diagnóstico de insuficiência cardíaca em pacientes com falta de ar. Os níveis de NT-proBNP elevam-se com o aumento da gravidade da classe NYHA e podem ser elevados em pacientes com insuficiência cardíaca moderada (classes NYHA I e II). A medição de NT-proBNP é útil para a estratificação do risco, pois níveis elevados de NT-proBNP estão associados a piores desfechos cardíacos em muitas situações clínicas diferentes, incluindo insuficiência cardíaca descompensada e insuficiência cardíaca crônica estável. Estudos mostram que níveis elevados de BNP estão correlacionados à hospitalização recorrente e ao risco de morte súbita, e que os níveis de BNP e proBNP pré-alta hospitalar são indicadores de morte súbita ou internação hospitalar em 6 meses. O uso de NT-proBNP para monitorar o tratamento revelou-se eficaz para reduzir o número de eventos cardiovasculares em comparação com o tratamento clinicamente orientado. Fonte: manual do usuário do <i>Alere NT-proBNP for ARCHITECT Reagent Kit da empresa ABBOTT® DIAGNOSTICOS RAPIDOS S.A.</i>
Fabricante	SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS INC - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA ABBOTT GMBH – ALEMANHA ABBOTT POINT OF CARE INC. - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA/ALEMANHA VEDALAB - FRANÇA GUANGZHOU WONDFO BIOTECH CO., LTD. - CHINA, REPÚBLICA POPULAR HUMASIS CO. LTD. - CORÉIA DO SUL OSANG HEALTHCARE CO.,LTD. - CORÉIA DO SUL WIENER LABORATÓRIOS S.A.I.C. – ARGENTINA MICROPOINT BIOSCIENCE, INC - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA TOSOH CORPORATION – JAPÃO ORTHO-CLINICAL DIAGNOSTICS - REINO UNIDO QUIDEL CARDIOVASCULAR INC., - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

	SHENZHEN NEW INDUSTRIES BIOMEDICAL ENGINEERING CO., LTD. - CHINA, REPÚBLICA POPULAR RESPONSE BIOMEDICAL CORP. - CANADÁ
Indicação aprovada na Anvisa	Determinação quantitativa <i>in vitro</i> do N-terminal do propeptídeo natriurético tipo B em soro e plasma humanos. O ensaio é indicado como meio auxiliar no diagnóstico de indivíduos com suspeita de Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) e na detecção de formas moderadas de disfunção cardíaca. O teste também auxilia na avaliação da gravidade da insuficiência cardíaca em pacientes diagnosticados com ICC.
Indicação proposta	Diagnóstico complementar e avaliação da gravidade da insuficiência cardíaca no Sistema Único de Saúde (SUS).

6. CONSIDERAÇÕES SOBRE AS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

A Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) tornou pública, por meio da publicação da Portaria nº 40, de 8 de agosto de 2019, a decisão de incorporar o sacubitril/valsartana para o tratamento de insuficiência cardíaca crônica em pacientes com classe funcional NYHA II e BNP > 150 (ou NTProBNP > 600), com fração de ejeção reduzida (FEVE < ou = 35%), idade menor ou igual a 75 anos e refratários ao melhor tratamento disponível, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS.

Dessa forma, a recomendação da Comissão acatada pela SCTIE já previa a utilização da dosagem de peptídeos natriuréticos do tipo B em adultos diagnosticados com insuficiência cardíaca e com indicação inicial de tratamento com sacubitril/valsartana. Entende-se, portanto, que seja dispensável uma nova análise de evidências clínicas sobre a utilização da dosagem desses peptídeos na faixa etária de 18 a 44 anos.

7. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

De acordo com o Relatório nº 386/2018 (Peptídeos Natriuréticos tipo B (BNP e NT-ProBNP) para o diagnóstico de Insuficiência Cardíaca), utilizado para subsidiar a avaliação pela Conitec do pedido de incorporação do procedimento de dosagem dos peptídeos natriuréticos, o número de pacientes com idade superior a 45 anos que utilizaria esse procedimento em 2021 e 2022 seria de 1.164.845 e 1.196.510, respectivamente.

Entretanto, em análise retrospectiva da produção ambulatorial do procedimento 02.02.01.079-1 - DOSAGEM DE PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS TIPO B (BNP E NT-PROBNP), extraída por meio do *software* TABWIN® (Sistema de Informações Ambulatoriais - SIA) para os anos de 2021 e 2022 (até setembro), observou-se que o número de procedimentos realizados foi de 7.750 e 12.283, respectivamente. Dessa forma, há uma considerável desproporção entre a demanda projetada e a realizada para estes anos.

Outros aspectos observados sobre a oferta desse procedimento em consulta ao Sabeis - Sala Aberta de Inteligência em Saúde em novembro de 2022 foram a quantidade de estabelecimentos de saúde que ofertaram o procedimento no SUS e a evolução do número de pacientes em tratamento com sacubitril/valsartana no período de 2021 a setembro de 2022.

Em relação ao primeiro aspecto observou-se que a estruturação do sistema de saúde para a oferta deste procedimento está em andamento e de forma ainda heterogênea entre as diferentes regiões brasileiras, com concentração desses estabelecimentos nas regiões sudeste e sul (**Tabelas 1 e 2**).

Tabela 1 - Quantidade de estabelecimentos que fazem dosagem de peptídeos natriuréticos tipo B.

Tabela 1. Quantidade de estabelecimentos que fazem dosagem de peptídeos natriuréticos tipo b (BNP e nt-probnp) no SUS e a respectiva quantidade aprovada do procedimento por região, Brasil.

REGIÃO	QUANTIDADE DE ESTABELICIMENTOS DE SAÚDE	QUANTIDADE APROVADA DO PROCEDIMENTO
CENTRO-OESTE	10	759
NORDESTE	13	543
NORTE	5	292
SUDESTE	132	19.590
SUL	113	6.418
TOTAL	273	27.602

Fonte: SABEIS, 2022

*Dados disponíveis de maio de 2020 (mês que foi implementado o procedimento) a setembro de 2022

Tabela 2 - Quantidade de estabelecimentos que fazem dosagem de peptídeos natriuréticos tipo B por região e ano de atendimento.

Tabela 2. Quantidade de estabelecimentos que fazem dosagem de peptídeos natriuréticos tipo b (BNP e nt-probnp) no SUS por região e ano de atendimento, Brasil.

REGIÃO	QUANTIDADE DE ESTABELICIMENTOS DE SAÚDE EM 2020	QUANTIDADE DE ESTABELICIMENTOS DE SAÚDE EM 2021	QUANTIDADE DE ESTABELICIMENTOS DE SAÚDE EM 2022
CENTRO-OESTE	2	4	7
NORDESTE	1	5	10
NORTE	0	4	4
SUDESTE	10	60	112
SUL	21	62	106
TOTAL	34	135	239

Fonte: SABEIS, 2022

*Dados disponíveis de maio de 2020 (mês que foi implementado o procedimento) a setembro de 2022

Versão preliminar

No que diz respeito à evolução do número de usuários do sistema em tratamento com sacubitril/valsartana, cujo uso exige a dosagem dos peptídeos natriuréticos, observou-se um aumento de 186% entre 2021 e 2022. Nesse mesmo período observou-se um aumento de 58% no número de dosagens de peptídeos realizadas (**Figura 2**)

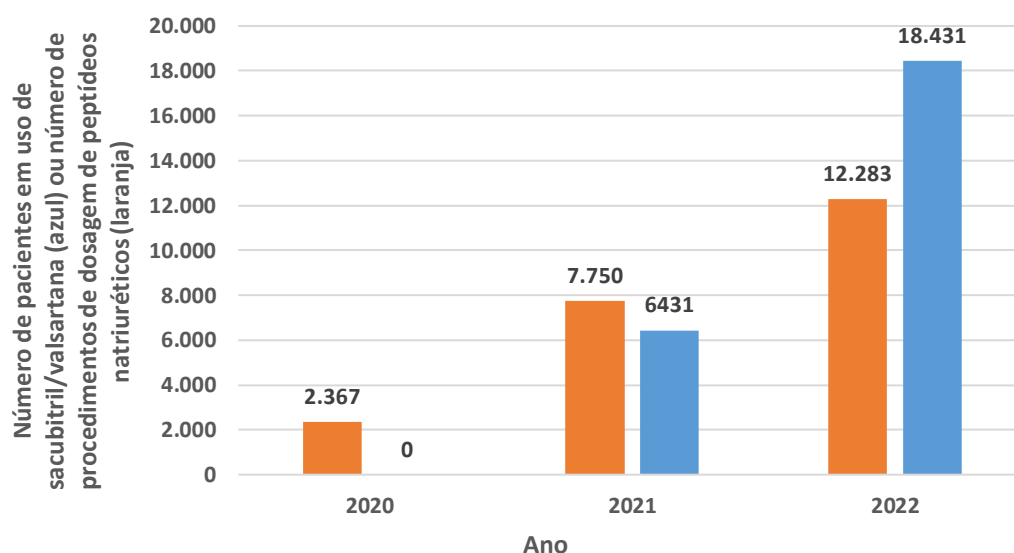


Figura 2 - Número de pacientes em uso de sacubitril/valsartana (em azul) e número de procedimentos de dosagem de peptídeos natriuréticos (em laranja) realizados entre 2020 e 2022. Fonte: TABWIN, SABELS, 2022. Nota: O valor para o número de procedimentos de dosagem de peptídeos natriuréticos para o ano de 2022 foi calculado para o período de janeiro a setembro de 2022.

Pela avaliação conjunta desses dados depreende-se que a oferta do procedimento de dosagem de peptídeos natriuréticos seguiu uma tendência de crescimento lento no período de 2020 e 2022, em relação à projeção apresentada no relatório 386/2018, calculada com dados epidemiológicos. Isso ocorreu provavelmente em função da velocidade e heterogeneidade da estruturação do sistema para a oferta do procedimento.

Nesse cenário optou-se por elaborar a análise de impacto orçamentário com a projeção do impacto da expansão do procedimento para a faixa etária de 18 a 44 anos partindo-se dos dados da produção ambulatorial apresentados (demanda aferida). Pressupôs-se que a velocidade de crescimento da população elegível seguiria a tendência observada no período de 2020 a 2022. A análise foi realizada na perspectiva do Sistema Único de Saúde e no horizonte temporal de cinco anos a partir do ano de 2023.

Como esta análise de impacto orçamentário refere-se à faixa etária de 18 a 44 anos e a demanda aferida reflete a utilização do procedimento para a adultos com idade maior que 45 anos, utilizou-se também o pressuposto de que a demanda pelo procedimento seria proporcional à incidência de IC nas diferentes faixas etárias.

Para estimar a incidência de insuficiência cardíaca em adultos jovens e naqueles com idade superior a 65 anos (como representante da faixa etária de adultos mais velhos) foi conduzida uma busca estruturada na literatura médica,

mais especificamente nas bases de dados Pubmed e Embase a partir do ano de 2015. Foram recuperados onze artigos⁽⁴⁻¹⁴⁾ com dados de incidência de insuficiência cardíaca desagregados por faixa etária. Os valores para a incidência apresentados nos artigos foram agrupados de acordo com a faixa etária em dois grupos, o de adultos jovens e de adultos com idade superior a 65 anos. Foi calculada a média e o desvio padrão dos valores encontrados (**Figuras 3 e 4**).

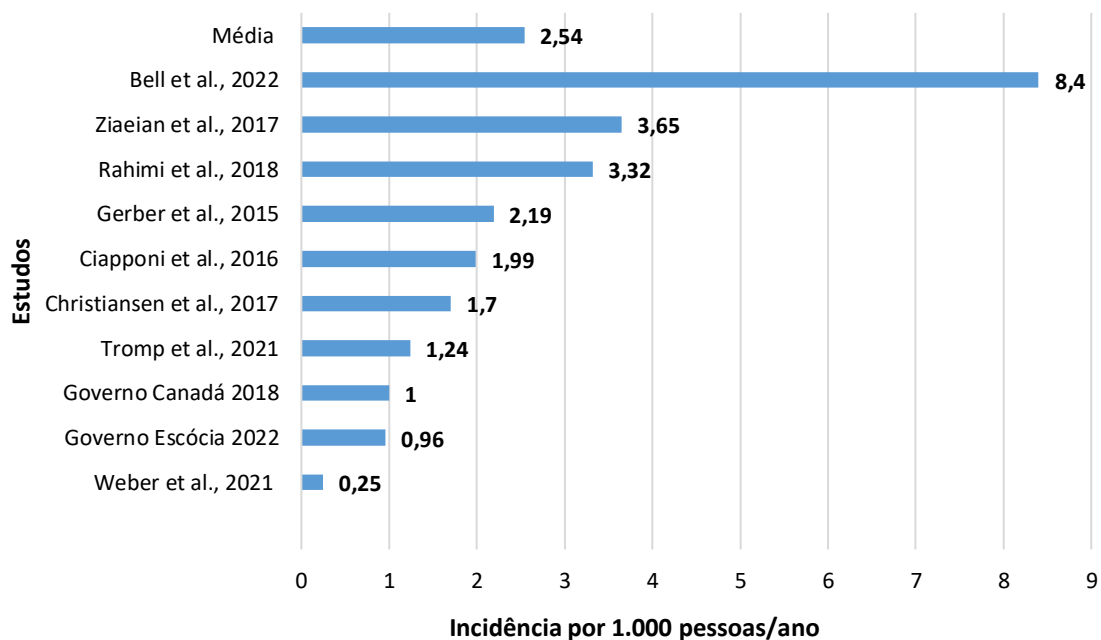


Figura 3 - Incidência de insuficiência cardíaca por 1.000 pessoas/ano para adultos jovens por publicação e média das publicações.

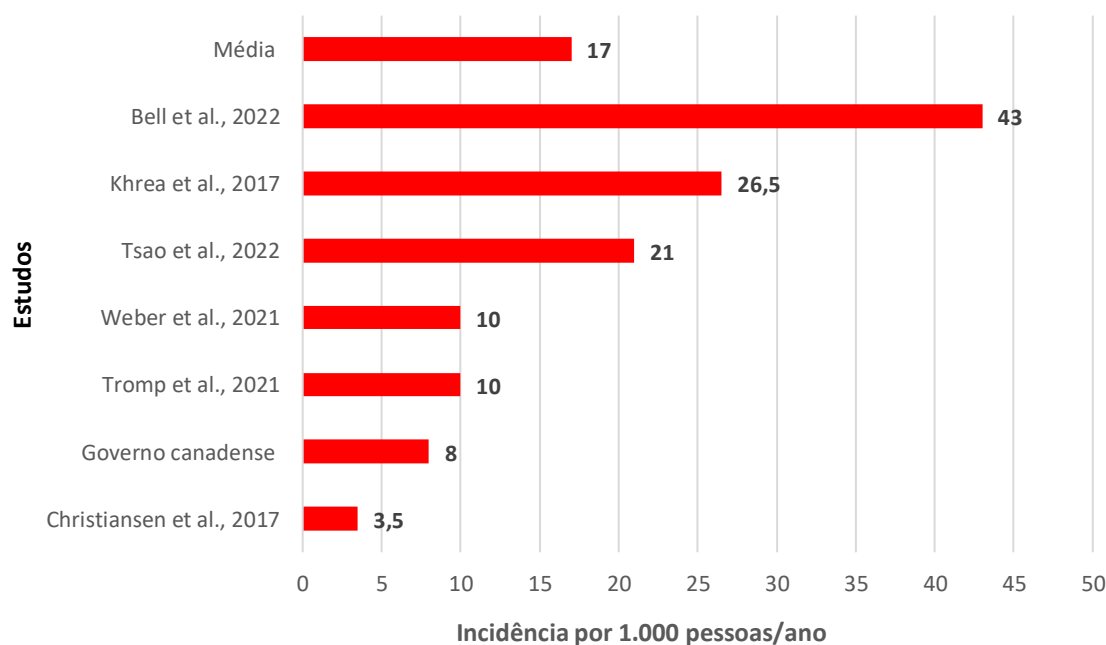


Figura 4 - Incidência de insuficiência cardíaca por 1.000 pessoas/ano para adultos > 45 anos por publicação e média das publicações.

As médias das incidências para os grupos de adultos jovens e com idade superior a 65 anos foram, respectivamente, 2,54 e 17 por 1.000 pessoas/ano.

Em posse desses dados calculou-se a população elegível inicialmente para o grupo de adultos com idade superior a 65 anos. Para tanto utilizou-se a série histórica de 2020 a 2022 (Figura 2 – barras laranjas) referente à evolução do número de procedimentos de dosagem de peptídeos natriuréticos nesse período. Utilizou-se regressão linear para estimar o número de procedimentos nos próximos anos da série, de 2023 a 2027 (**Tabela 3**). Considerou-se que cada paciente realizaria um único teste e que, portanto, esses números seriam idênticos.

Tabela 3 - Estimativa do número de pacientes com idade superior a 45 anos que utilizariam o procedimento de dosagem de peptídeos natriuréticos no Sistema Único de Saúde no período e de 2023 a 2027.

Cenário referência					
2022	2023	2024	2025	2026	2027
20.456	20.796	21.150	21.509	21.875	22.247

Nota: O valor para o ano de 2022 foi estimado por regressão linear a partir dos valores dos meses de janeiro a setembro desse ano.

Para a estimativa da população elegível com idade entre 18 e 44 anos utilizou-se a proporção entre as incidências dos grupos mais jovem e mais velho ($17/2,54 = 6x$ menos). A incidência foi utilizada porque seria compatível com o número de casos novos por ano. Dividindo-se a estimativa de 2022 por 6, estimou-se o número de procedimentos que seriam realizados entre os mais jovens (18 a 44 anos) no ano de 2022 (3.588). Aplicou-se a incidência (2,54/1.000) no número de testes estimados para um ano para estimar o número no ano seguinte (**Tabela 4**).

Tabela 4 - Estimativa do número de pacientes com idade entre 19 e 44 anos que utilizariam o procedimento de dosagem de peptídeos natriuréticos no Sistema Único de Saúde no período e de 2023 a 2027.

Cenário alternativo 1					
2022	2023	2024	2025	2026	2027
3.588	3.597	3.606	3.615	3.625	3.634

Definidas as populações legíveis utilizou-se como pressuposto que o único gasto para o SUS seria o ressarcimento do valor da Tabela para o procedimento 02.02.01.079-1 - DOSAGEM DE PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS TIPO B (BNP E NT-PROBNP), que equivale a R\$ 27,00.

Dessa forma estimou-se que o impacto orçamentário para o período de 2023 a 2027 se iniciaria em aproximadamente R\$ 97 mil e subiria para R\$ 98 mil para o ano de 2027 (Tabela 5).

Tabela 5 - Impacto orçamentário incremental para a ampliação do procedimento de dosagem de peptídeos natriuréticos para a faixa etária de 18 a 44 anos no Sistema Único de Saúde no período e de 2023 a 2027.

Impacto orçamentário incremental				
2023	2024	2025	2026	2027
R\$ 96.876	R\$ 97.122	R\$ 97.369	R\$ 97.616	R\$ 97.864

Como mencionado, a média para a incidência de insuficiência cardíaca em adultos jovens foi de 2,54 por 1.000 pessoas/ano. O desvio padrão dessa média foi de $\pm 2,23$ e dessa forma elaborou-se uma análise de sensibilidade variando a incidência para 1 e 4. Foram construídos mais dois cenários alternativos (2 e 3) para avaliar o impacto da variação da incidência no impacto orçamentário incremental (Tabelas 6 e 7).

Tabela 6 - Cenário alternativo 2 – Incidência de 1% - Impacto orçamentário incremental para a ampliação do procedimento de dosagem de peptídeos natriuréticos para a faixa etária de 18 a 44 anos no Sistema Único de Saúde no período e de 2023 a 2027.

2022	2023	2024	2025	2026	2027
Número de pacientes elegíveis cenário alternativo 2					
3.588	3.592	3.595	3.599	3.602	3.606
Impacto orçamentário incremental					
96.876	96.973	97.070	97.167	97.264	97.361

Tabela 7 - Cenário alternativo 3 – Incidência de 4% - Impacto orçamentário incremental para a ampliação do procedimento de dosagem de peptídeos natriuréticos para a faixa etária de 18 a 44 anos no Sistema Único de Saúde no período e de 2023 a 2027.

2022	2023	2024	2025	2026	2027
Número de pacientes elegíveis cenário alternativo 3					
3.588	3.602	3.617	3.631	3.646	3.660
Impacto orçamentário incremental					
96.876	97.264	97.653	98.043	98.435	98.829

Em observação às Tabelas 6 e 7 conclui-se que não há grande variação na estimativa de impacto orçamentário incremental em função do aumento ou diminuição da incidência da doença em indivíduos mais jovens. Mantém-se a previsão de gastos entre R\$ 97 e R\$ 98 mil por ano para o período de 2023 a 2027.

8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

De modo a dar subsídio à complementação do Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, seguem informações encontradas acerca das tecnologias “BNP e NT-ProBNP para o diagnóstico da IC”.

Com o intuito de realizar o Monitoramento do Horizonte Tecnológico da referida tecnologia foram realizadas pesquisas nos bancos de dados do Clinical Trials e Cortellis.

Em complemento foram realizadas buscas nos sites da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e *Food and Drug Administration* (FDA), afim de se obter dados dos testes com licenças sanitárias vigentes.

Para isto, foi utilizada a estratégia de busca apresentada a seguir:

Descritores: “Cardiac failure AND Natriuretic peptide B type”, “Cardiac failure AND B type natriuretic peptides”, “Cardiac failure e AND N-terminal fragment of B-type natriuretic peptide”, “Cardiac failure AND BNP”, “Cardiac failure AND ProBNP”, “Cardiac Insufficiency AND Natriuretic peptide B type”, “Cardiac Insufficiency AND B type natriuretic peptides”, “Cardiac Insufficiency e AND N-terminal fragment of B-type natriuretic peptide”, “Cardiac Insufficiency AND

BNP”, “Cardiac Insufficiency AND ProBNP”, “Myocardial Failure AND Natriuretic peptide B type”, “Myocardial Failure AND B type natriuretic peptides”, “Myocardial Failure e AND N-terminal fragment of B-type natriuretic peptide”, “Myocardial Failure AND BNP” e “Myocardial Failure AND ProBNP”.

Tipos de Filtros:

a- Clinical Trials

- I. Status: Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting e Completed;
- II. Study Type: Interventional (Clinical Trials);
- III. Study Phase: Phase: 3 e 4

b- Cortellis (Clinical Trials)

- I. Status: Not yet recruiting, Recruiting, Enrolling by invitation, Active, not recruiting e Completed;
- II. Phase: Phase 3

No **Quadro 2** são apresentadas as tecnologias encontradas, bem como informações quanto aos seus registros sanitários ANVISA e FDA, conforme pertinentes.

Ressalta-se que dentre os resultados obtidos foram desconsiderados os testes com registros ANVISA superior a três anos e FDA superior a cinco anos.

Quadro 2 - Dados sobre a tecnologia.

Modelo	Fabricante	Representante legal	ANVISA/Ano	FDA/Ano
Quidel Triage MeterPro	Quidel Cardiovascular Inc	Vr Medical Importadora e Distribuidora de Produtos Médicos Ltda	80102512335/2020	K182719/2019
Quidel Triage BNP – Testes (15 e 25)			80102512374/2020	KO21317/2002
Quidel Triage S.O.B. Testes (25)			80102512371/2020	K040437/2004
Sistema Integrado VITROS® XT 5600	Ortho-Clinical Diagnostics, Inc	Ortho Clinical Diagnostics Do Brasil Produtos Para Saúde Ltda	81246982491/2019	K081543/2008
Vitros Immunodiagnostic Products NT-proBNP II.			81246986851/2020	K201312/2021

Reagente, calibradores e controle			
Alere Heart Check	Alere		
Minicare I-20	Philips		

Fonte: CLINICAL TRIALS, CORTELLIS, ANVISA e FDA 2022.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este relatório sofreu uma ampla modificação em relação à versão inicialmente submetida para a Conitec. Isso ocorreu porque a primeira versão fora elaborada em momento anterior à possibilidade de acessar os dados consolidados sobre a produção ambulatorial dos procedimentos de dosagem dos peptídeos natriuréticos e também sobre a utilização de sacubitril/valsartana. No momento em que esses dados consolidados foram avaliados, como explicou-se no relatório, identificou-se que uma análise de impacto orçamentário baseada em demanda epidemiológica causaria uma grande distorção em relação à real projeção de exames que seriam realizados entre 2023 e 2027. Essa percepção se formou pela análise dos dados referentes ao número de serviços no SUS que vem ofertando o serviço de dosagem dos peptídeos natriuréticos no período de 2020 a 2022, ainda reduzido e em ampliação. Isso significa que o serviço vem se estruturando para que possam ofertar esse serviço e seria de fato o fator determinante do número de procedimentos realizados no SUS. Desta forma, optou-se por refazer a análise com dados de demanda aferida.

10. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Durante a 115ª reunião ordinária da Conitec em 1º de dezembro de 2022 o plenário emitiu por unanimidade recomendação favorável à ampliação de uso do procedimento de dosagem de peptídeos natriuréticos tipo B (BNP e NT-ProBNP) para a faixa etária de 18 a 44 anos.

11. REFERÊNCIAS

1. PORTARIA CONJUNTA Nº 17, DE 18 DE NOVEMBRO DE 2020. Aprova as Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida. Disponível em <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas>. Acesso em dezembro de 2022.
2. Kuwahara K. The natriuretic peptide system in heart failure: Diagnostic and therapeutic implications. *Pharmacol Ther.* 2021 Nov;227:107863. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107863. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33894277.
3. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nwacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145:e895–e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063
4. Emmons-Bell S, Johnson C, Roth G. Prevalence, incidence and survival of heart failure: a systematic review. *Heart.* 2022 Aug 11;108(17):1351-1360. doi: 10.1136/heartjnl-2021-320131. PMID: 35042750; PMCID: PMC9380485.
5. Scottish Heart Disease Statistics Year ending 31 March 2021 A National Statistics release for Scotland Publication date: 25 January 2022.
6. Tromp J, Paniagua SMA, Lau ES, Allen NB, Blaha MJ, Gansevoort RT, Hillege HL, Lee DE, Levy D, Vasan RS, van der Harst P, van Gilst WH, Larson MG, Shah SJ, de Boer RA, Lam CSP, Ho JE. Age dependent associations of risk factors with heart failure: pooled population based cohort study. *BMJ.* 2021 Mar 23;372:n461. doi: 10.1136/bmj.n461. Erratum in: *BMJ.* 2021 Apr 1;373:n880. PMID: 33758001; PMCID: PMC7986583.
7. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, Boehme AK, Buxton AE, Carson AP, Commodore-Mensah Y, Elkind MSV, Evenson KR, Eze-Nliam C, Ferguson JF, Generoso G, Ho JE, Kalani R, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Levine DA, Lewis TT, Liu J, Loop MS, Ma J, Mussolino ME, Navaneethan SD, Perak AM, Poudel R, Rezk-Hanna M, Roth GA, Schroeder EB, Shah SH, Thacker EL, VanWagner LB, Virani SS, Voeks JH, Wang NY, Yaffe K, Martin SS. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2022 Feb 22;145(8):e153-e639. doi: 10.1161/CIR.0000000000001052. Epub 2022 Jan 26. Erratum in: *Circulation.* 2022 Sep 6;146(10):e141. PMID: 35078371.
8. Weber C, Hung J, Hickling S, Li I, Murray K, Briffa T. Changing age-specific trends in incidence, comorbidities and mortality of hospitalised heart failure in Western Australia between 2001 and 2016. *Int J Cardiol.* 2021 Nov 15;343:56-62. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.09.015. Epub 2021 Sep 11. PMID: 34520794.
9. Ziaeeian B, Kominski GF, Ong MK, Mays VM, Brook RH, Fonarow GC. National Differences in Trends for Heart Failure Hospitalizations by Sex and Race/Ethnicity. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017 Jul;10(7):e003552. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003552. PMID: 28655709; PMCID: PMC5540644.
10. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, Killian JM, Roger VL. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med.* 2015 Jun;175(6):996-1004. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0924. PMID: 25895156; PMCID: PMC4451405.
11. Ciapponi A, Alcaraz A, Calderón M, Matta MG, Chaparro M, Soto N, Bardach A. Burden of Heart Failure in Latin America: A Systematic Review and Meta-analysis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016 Nov;69(11):1051-1060. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2016.04.054. Epub 2016 Aug 21. PMID: 27553287.
12. Christiansen MN, Køber L, Weeke P, Vasan RS, Jeppesen JL, Smith JG, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Andersson C. Age-Specific Trends in Incidence, Mortality, and Comorbidities of Heart Failure in Denmark, 1995 to 2012. *Circulation.* 2017 Mar 28;135(13):1214-1223. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025941. Epub 2017 Feb 7. PMID: 28174193.
13. Report from the Canadian Chronic Disease Surveillance System: Heart Disease in Canada, 2018. Public Health Agency of Canada. Publication date: May 2018. Cat.: HP35-85/1-2018E-PDF. ISBN: 978-0-660-24021-3. Pub.: 170307
14. Rahimi K, Conrad N, Judge A, Canoy D, Tran J, Pinho-Gomes AC, Millett ERC, Salimi-Khorshidi G, Cleland JG, McMurray JJV. Temporal Trends and Patterns in Mortality After Incident Heart Failure: A Longitudinal Analysis of 86 000 Individuals. *JAMA Cardiol.* 2019 Nov 1;4(11):1102-1111. doi: 10.1001/jamacardio.2019.3593. PMID: 31479100; PMCID: PMC6724155.

