

# Influência da Pressão Expiratória Final Positiva (PEEP) e da Função Renal sobre o Nível de Peptídeo Natriurético Tipo B em Pacientes com Sepse Grave e Choque Séptico

*Positive End-Expiratory Pressure and Renal Function Influence B-Type Natriuretic Peptide in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock*

Victor Sarli Issa<sup>2</sup>, Leandro Utino Taniguchi<sup>1</sup>, Marcelo Park<sup>1</sup>, Luiz Monteiro Cruz<sup>1</sup>, Edimar Alcides Bocchi<sup>2</sup>, Irineu Tadeu Velasco<sup>1</sup>, Francisco Soriano<sup>1</sup>

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo<sup>1</sup>, Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo<sup>2</sup>, São Paulo, SP - Brasil

## Resumo

**Fundamento:** Disfunção miocárdica é uma complicação associada com pior prognóstico em pacientes sépticos. Existe um grande interesse em descobrir um marcador biológico da função cardíaca com valor prognóstico em pacientes sépticos.

**Objetivo:** Procuramos determinar os níveis de peptídeo natriurético tipo B em pacientes com sepse grave e choque séptico.

**Métodos:** Realizamos um estudo prospectivo em pacientes com sepse grave/choque séptico internados na unidade de terapia intensiva de um hospital universitário. Determinamos os níveis de peptídeo natriurético tipo B nas primeiras 24 horas após o diagnóstico de sepse grave/choque séptico. Analisamos a taxa de mortalidade e a existência de correlação entre o peptídeo natriurético tipo B e variáveis clínicas, hemodinâmicas e respiratórias.

**Resultados:** Vinte e três pacientes (9 mulheres e 14 homens) com idades entre 20 e 79 anos (média de  $51,3 \pm 18,6$ ) e índice APACHE  $22,6 \pm 11,8$  foram incluídos no estudo; 15 pacientes (65,2%) foram monitorados com cateter de artéria pulmonar e 20 (87%) foram submetidos à ventilação mecânica. A análise multivariada revelou que o peptídeo natriurético tipo B estava inversamente relacionado com a pressão expiratória final positiva e diretamente relacionado com a creatinina (beta 0,548 e 0,377, p 0,02 e 0,002, respectivamente), mas não com mortalidade ou com parâmetros clínicos e hemodinâmicos.

**Conclusão:** Este é o primeiro relato de relação inversa entre os níveis de BNP e a pressão expiratória final positiva em pacientes com sepse grave e choque séptico. Nesses casos, o BNP e o nível de creatinina devem ser levados em consideração na análise dos níveis de peptídeo natriurético tipo B. (Arq Bras Cardiol 2008;91(2):119-125)

**Palavras-chave:** Respiração com pressão positiva, peptídeo natriurético tipo B, choque, sepse, baixo débito cardíaco.

## Summary

**Background:** Myocardial dysfunction is a complication associated with a poor prognosis in septic patients. A biomarker of cardiac function providing prognostic information is of paramount interest.

**Objective:** We sought to determine the value of B-type natriuretic peptide in patients with severe sepsis/septic shock.

**Methods:** We performed a prospective study in patients with severe sepsis/septic shock in a medical intensive care unit. B-type natriuretic peptide level was determined within 24 hours after the diagnosis of severe sepsis/septic shock. We also analyzed mortality, and presence of association between B-type natriuretic peptide and clinical, hemodynamic and respiratory variables.

**Results:** 23 (9 women; 14 men) patients with ages ranging from 20-79 (mean  $51.3 \pm 18.6$ ) years old and APACHE score of  $22.6 \pm 11.8$  were included; 15 (65.2%) patients received pulmonary artery catheters, and 20 (87%) were mechanically ventilated. Multivariate analysis disclosed inverse association between B-type natriuretic peptide values with positive end-expiratory pressure values, and direct association with creatinine (beta 0.548 and 0.377, p 0.02 and 0.002, respectively), but not with mortality, clinical and hemodynamic parameters.

**Conclusion:** This is the first report on an inverse association between positive end-expiratory pressure and BNP levels in patients with severe sepsis and septic shock. BNP and creatinine levels should be taken into consideration when analyzing B-type natriuretic peptide levels in this setting. (Arq Bras Cardiol 2008;91(2):107-112)

**Key words:** Positive-pressure respiration; natriuretic peptide, B-type; shock; sepsis; cardiac output, low.

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

Correspondência: Victor Sarli Issa •

Avenida Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44 - 1º andar, bloco I - Cerqueira Cesar - 05403-900 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: victorissa@cardiol.br

Artigo recebido em 12/07/07; revisado recebido em 06/09/07; aceito em 08/10/07.

## Introdução

Sepse é uma causa freqüente de internação em unidades de terapia intensiva. Só nos Estados Unidos, é responsável por 200.000 mortes por ano<sup>1</sup>. Disfunção miocárdica é uma complicação que acomete até 50% dos pacientes com sepse grave e choque séptico<sup>2,3</sup>. Nesses pacientes, acredita-se que a depressão miocárdica desempenhe um papel fundamental no desenvolvimento de hipóxia tecidual e disfunção multiorgânica, e está associada com pior prognóstico apesar dos avanços terapêuticos alcançados<sup>4</sup>. Existem controvérsias sobre as razões que levam à ocorrência de disfunção miocárdica em pacientes sépticos, como substâncias cardiodepressoras circulantes, aumento da apoptose miocárdica e hipóxia miocárdica.

Em pacientes sépticos, o suporte cardiovascular é parte fundamental da estratégia terapêutica, assim como o monitoramento hemodinâmico. Entretanto, estudos recentes questionaram o valor do uso de cateter de artéria pulmonar (CAP), uma vez que a cateterização da artéria pulmonar não proporcionou benefícios em termos de sobrevida<sup>5</sup>. Levando-se em consideração que outros métodos não-invasivos de monitoramento hemodinâmico, como ecocardiografia e Doppler esofágico, exigem um alto grau de treinamento e não estão disponíveis em muitas instituições, existe um grande interesse no desenvolvimento de um marcador biológico da função cardíaca capaz de fornecer informações prognósticas dos pacientes sépticos.

O peptídeo natriurético tipo B (BNP) é um membro da família de proteínas produzidas pelo coração humano em resposta ao estiramento miocárdico que tem propriedades natriuréticas, diuréticas e vasodilatadoras<sup>6</sup>. O BNP demonstrou ser um marcador acurado das funções sistólica e diastólica ventricular, bem como um importante instrumento diagnóstico, prognóstico e de monitoramento para portadores de insuficiência cardíaca<sup>7</sup>, síndromes coronarianas<sup>8</sup> e hipertensão<sup>9</sup>.

Nesses casos, o nível plasmático de BNP está correlacionado com os parâmetros hemodinâmicos, como aumento da pressão de oclusão da artéria pulmonar, aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e redução da fração de ejeção<sup>10</sup>. No entanto, estudos sobre o valor do BNP em pacientes em estado crítico revelaram resultados conflitantes em relação à sua associação com variáveis hemodinâmicas e mortalidade<sup>11</sup>. Além disso, a existência de falhas metodológicas<sup>12</sup> e a ausência de um número representativo de pacientes sépticos nesses estudos<sup>13-15</sup> nos impede de tirar conclusões finais sobre o assunto.

Neste estudo, procuramos determinar o valor prognóstico dos níveis de BNP em pacientes com sepse grave e choque séptico, bem como a influência de diferentes parâmetros clínicos, hemodinâmicos e respiratórios nos níveis de BNP.

## Métodos

### Pacientes

Pacientes internados consecutivamente na unidade de terapia intensiva (UTI) de um hospital universitário entre março de 2004 e fevereiro de 2006 foram examinados quanto ao diagnóstico de sepse grave ou choque séptico de acordo

com as diretrizes atuais<sup>16</sup>. Os critérios de inclusão no estudo foram idade acima de 18 anos e diagnóstico de sepse grave ou choque séptico como motivo da internação na UTI ou como complicação durante a permanência nessa unidade. Todos os participantes, ou seus parentes mais próximos, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido antes da inclusão no estudo. Foram excluídos os pacientes com um dos seguintes quadros: hemorragia intracraniana, terapia renal substitutiva, evidências de cardiopatia atual ou prévia, síndromes coronarianas ou status pós-operatório. Os pacientes foram incluídos no estudo até 24 horas após o diagnóstico de sepse/choque séptico. O estado de cada paciente no momento da alta na UTI foi registrado.

O protocolo do estudo foi aprovado pelo conselho de ética local. A decisão sobre o uso de monitoramento invasivo com cateter de artéria pulmonar e as decisões terapêuticas não foram influenciadas pelos pesquisadores, ficando a cargo da equipe da UTI.

### Variáveis clínicas

A ficha de anamnese, os exames físicos e o prontuário dos pacientes incluídos no estudo foram revisados. A gravidade da doença foi avaliada de acordo com o índice APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*)<sup>17</sup>. As variáveis clínicas analisadas foram: dados demográficos, balanço hídrico e taxa de mortalidade na UTI. Foram colhidas amostras de sangue arterial para análise de gasometria, pH, excesso de base e bicarbonato. Outra amostra de sangue foi retirada de uma veia central no pescoço para exames de rotina de sódio, potássio, creatinina, BUN, hemoglobina, contagem de leucócitos e contagem de plaquetas. Parte dessa amostra de sangue era imediatamente centrifugada e armazenada em tubos de plástico a -70° C para análise futura. Em abril de 2006, essas amostras foram usadas para dosagem dos níveis de BNP. Realizamos um imunoenensaio enzimático de micropartículas (MEIA – Abbott Diagnostics) cujo limite superior de detecção de BNP é de 4000 pg/ml.

### Variáveis hemodinâmicas e respiratórias

No momento da coleta de sangue foram registradas as variáveis hemodinâmicas e respiratórias, como freqüência cardíaca, pressão arterial, pressão venosa central, pressão expiratória final positiva e relação entre pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>). A pressão arterial foi medida tanto por método não-invasivo como invasivo, por meio da inserção de um cateter na artéria radial ou femoral. A pressão venosa central foi medida por meio de um cateter inserido em uma veia central. Todas as pressões foram medidas com o paciente em decúbito dorsal, tomando-se como nível de referência zero a linha axilar média. Em pacientes monitorados com CAP foram obtidas também informações sobre pressão de oclusão de capilar pulmonar, resistência vascular pulmonar, resistência vascular sistêmica<sup>18</sup> e índice cardíaco (determinado em triplicata pela técnica de termodiluição).

### Ventilação mecânica

Nos pacientes submetidos à ventilação mecânica, a pressão

expiratória final positiva (PEEP) foi titulada até a obtenção da oxigenação ideal, o volume corrente foi mantido em até 6 ml por quilo de peso corporal e a pressão de suporte foi mantida em menos de 20 cm de água acima do valor da PEEP. Foram empregadas manobras de recrutamento a critério da equipe médica da UTI; o BNP não foi dosado nem durante, nem imediatamente antes nem após as manobras de recrutamento.

### Análise estatística

O teste *t* de Student foi aplicado para a comparação das médias com distribuição normal. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para verificar desvios da distribuição gaussiana. Os dados do BNP sofreram transformação logarítmica, promovendo, assim, a normalidade. As variáveis discretas foram analisadas utilizando-se uma tabela 2x2 e o teste exato de Fisher. Para verificar a associação univariada entre as variáveis do estudo foi empregado o teste de correlação de Pearson e uma análise de regressão linear múltipla sequencial. Valores de  $p < 0.05$  (bicaudal) foram considerados estatisticamente significantes. As análises foram feitas com auxílio do programa SPSS para Windows, versão 12.0.

### Resultados

Vinte e três pacientes (9 mulheres e 14 homens) foram incluídos no estudo. As características clínicas dos participantes estão relacionadas na tabela 1; nove pacientes receberam alta da UTI com vida (mortalidade na UTI = 60,9%). Os pacientes que não sobreviveram eram mais idosos, tinham escore APACHE mais alto, balanço hídrico mais positivo, níveis mais elevados de creatinina e lactato e níveis mais baixos de hemoglobina (Tabelas 2 e 3). Quinze pacientes (65,2%) foram monitorados com cateter de artéria pulmonar, e os parâmetros hemodinâmicos são apresentados na tabela 3. Sete pacientes (30,4%) tiveram síndrome de angústia respiratória aguda e seis (26,1%) tiveram lesão pulmonar aguda. O local da infecção foi determinado em 17 casos por meio de exames clínicos e microbiológicos; em seis pacientes, o local da infecção não foi estabelecido, sendo que cinco desses pacientes apresentaram algum grau de imunodepressão (doença reumatológica em um paciente, leucemia aguda em dois pacientes, linfoma em um paciente e mielodisplasia em um paciente).

Durante o tempo de permanência na UTI, pelo menos uma vez foi feita a coleta dos dados de BNP e parâmetros hemodinâmicos e respiratórios dos pacientes. Dezesesseis pacientes foram submetidos a uma segunda análise no dia seguinte, e os dados de sete deles foram coletados também em um prazo de 24 horas após a segunda coleta. Ao todo, foram realizadas 46 análises em 23 pacientes durante três dias consecutivos (Tabela 4).

O nível médio de BNP foi de  $280,3 \pm 286,2$ ; o nível de BNP foi de  $261,7 \pm 220,7$  pg/ml no primeiro dia,  $275,3 \pm 279,6$  pg/ml no segundo dia e  $352,6 \pm 482,6$  pg/ml no terceiro dia ( $p = 0,9$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis de BNP em relação ao sexo ( $181,5 \pm$

Tabela 1 - Características iniciais dos pacientes

Variável	N / Média $\pm$ DP	Varição (%)
Sexo		
Masculino	14	60,9
Feminino	9	39,1
Idade (anos)	51,3 $\pm$ 18,6	20-79
Escore APACHE	22,6 $\pm$ 11,8	7-41
Escore SOFA	10 $\pm$ 3,2	3-16
Choque séptico	19	82,6
Sepse grave	4	17,4
Cultura positiva	12	52,2
Local da infecção		
Pulmões	10	43,5
Pele	3	13
Trato urinário	2	8,7
Trato biliar	1	4,3
Corrente sanguínea	1	4,3
Indetectável	6	26,1
Ventilação mecânica	20	87
PEEP (cm H <sub>2</sub> O)	14,1 $\pm$ 5,7	5-25
PAC	15	65,2
Dobutamina	12	52,2
Dose de dobutamina ( $\mu$ g/kg/min)	8,9 $\pm$ 6,7	1-18
Norepinefrina	19	82,6
Dose de norepinefrina ( $\mu$ g/kg/min)	0,34 $\pm$ 0,3	0,01-1
BNP (pg/ml)	280,3 $\pm$ 286,2	23,3-1405,7
Troponina (ng/ml)	0,15 $\pm$ 0,12	0,02-0,36
Na (mEq/l)	140,7 $\pm$ 7,2	122-154
Creatinina (mg/dl)	1,5 $\pm$ 1,4	0,4-6,0
Excesso de base (mEq/l)	-9,5 $\pm$ 5,6	-23,5-0,7
Lactato (mg/dl)	15,3 $\pm$ 6,7	6-28
Contagem de plaquetas (/mm <sup>3</sup> )	194,478 $\pm$ 143,823	11,000-518,000
Hemoglobina (g/dl)	9,4 $\pm$ 1,8	6,3-13
Contagem de leucócitos (/mm <sup>3</sup> )	18,480 $\pm$ 20,580	3,450-105,000
Balanço hídrico de 24 horas (ml)	4,409 $\pm$ 3.387,5	100-11000
Mortalidade na UTI	14	60,9
Mortalidade intra-hospitalar	15	65,2

PAC - cateter de artéria pulmonar; UTI - unidade de terapia intensiva; APACHE - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; BNP - peptídeo natriurético tipo B; PEEP - pressão expiratória final positiva.

2,6 pg/ml em homens e  $203,2 \pm 1,9$  pg/ml em mulheres), à administração de dobutamina ( $194,1 \pm 2,6$  pg/ml nos que

**Tabela 2 - Comparação das características clínicas inicial (primeiro dia) de sobreviventes e não-sobreviventes**

Variável	Sobreviventes	Não-sobreviventes	Valor de p
Sexo			
Masculino	6 (66,7%)	8 (57,1%)	NS
Feminino	3 (33,3%)	6 (42,9%)	NS
Idade (anos)	43,2 ± 20,3	56,6 ± 16,0	0,09
Escore APACHE	17,2 ± 1,5	26,1 ± 11,7	0,07
Escore SOFA	10,6 ± 3,2	9,9 ± 3,2	NS
BNP *	2,24 ± 0,27	2,3 ± 0,43	NS
Choque séptico	7 (77,8%)	12 (85,7%)	NS
Sepse grave	2 (22,2%)	2 (14,3%)	NS
Ventilação mecânica	8 (88,9%)	12 (85,7%)	NS
PEEP (cm H <sub>2</sub> O)	15,2 ± 5,0	13,4 ± 6,0	NS
Relação PO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	262,4 ± 70,7	249,2 ± 100,1	NS
Dobutamina	4 (44,4%)	8 (57,1%)	NS
Dose de dobutamina (µg/kg/min)	9,9 ± 6,3	8,4 ± 7,2	NS
Norepinefrina	7 (77,8%)	12 (85,7%)	NS
Dose de norepinefrina (µg/kg/min)	0,25 ± 0,3	0,4 ± 0,4	NS
PAC	6 (66,7%)	9 (64,3%)	NS
Balanco hídrico de 24 h (ml)	2720 ± 2100	5670 ± 3670	0,03
Troponina (ng/ml)	4 (44,4%)	8 (66,7%)	NS
Nível de troponina (ng/ml)	0,19 ± 0,16	0,13 ± 0,11	NS
Creatinina (mg/dl)	0,9 ± 0,4	1,9 ± 1,6	0,05
Excesso de base mEq/l)	-8,3 ± 4,0	-10,4 ± 6,7	NS
Lactato (mg/dl)	11,7 ± 2,6	17,9 ± 6,7	0,007
Hemoglobina (g/dl)	10,4 ± 1,6	8,8 ± 1,6	0,03

PAC - cateter de artéria pulmonar; UTI - unidade de terapia intensiva; APACHE - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; BNP - peptídeo natriurético tipo B; PEEP - pressão expiratória final positiva. \*Os dados do BNP sofreram transformação logarítmica.

receberam vs 162,3 ± 2,6 pg/ml nos que não receberam dobutamina), à administração de norepinefrina (207,5 ± 2,9 pg/ml nos que receberam vs 149,3 ± 1,9 pg/ml nos que não receberam norepinefrina), à ventilação mecânica (191,4 ± 2,7 pg/ml nos que não receberam e 130,3 ± 1,8 pg/ml nos que não receberam ventilação mecânica) ou à mortalidade na UTI (173,8 ± 1,8 pg/ml nos que sobreviveram vs 199,5 ± 2,7 pg/ml nos que não sobreviveram).

Os resultados das análises univariada e multivariada da associação entre os níveis de BNP e as variáveis clínicas e hemodinâmicas são mostrados na tabela 5. Esses resultados indicam que os níveis de BNP apresentaram uma relação inversa com os níveis de PEEP e uma relação direta com

**Tabela 3 - Comparação das características hemodinâmicas de sobreviventes e não-sobreviventes**

Variável	Sobreviventes	Não-sobreviventes	Valor de p
Frequência cardíaca	92,2 ± 24,7	101,5 ± 28,1	NS
Pressão arterial média (mmHg)	84,7 ± 14,0	78,8 ± 15,6	NS
Pressão pulmonar média (mmHg)	31,0 ± 5,9	31,4 ± 4,7	NS
Pressão de oclusão da artéria pulmonar (mmHg)	19,2 ± 3,0	17,1 ± 4,1	NS
Pressão venosa central (mmHg)	15,1 ± 4,2	14,2 ± 4	NS
Índice cardíaco* l/min/m <sup>2</sup>	4,8 ± 1,5	4,9 ± 2	NS
SVO <sub>2</sub> (%)	77,1 ± 6,3	68,9 ± 11,3	0,06

SVO<sub>2</sub> - Saturação de hemoglobina do sangue venoso central.

**Tabela 4 - Evolução das variáveis ao longo do tempo**

Variável	Dia 1	Dia 2	Dia 3
Número de pacientes	23	16	7
Escore SOFA	10,2	10,2	9
BNP (pg/ml)	261,8	275,3	352,0
PEEP (cm H <sub>2</sub> O)	14,5	16,6	17
Relação PO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	254,4	249,8	290,3
Dobutamina	12	11	5
Dose de dobutamina (µg/kg/min)	8,9	12,7	15,7
Norepinefrina	19	9	1
Dose de norepinefrina (µg/kg/min)	0,3	0,4	0,4
Balanco hídrico de 24 h (ml)	4409,8	5225	3584,3
Creatinina (mg/dl)	1,5	1,3	1,0
Hemoglobina (g/dl)	9,5	8,9	8,2
Frequência cardíaca (bpm)	97,9	98,4	105,8
Pressão arterial média (mmHg)	81,0	91,9	87,5
Pressão pulmonar média (mmHg)	31,3	33,3	29,5
Pressão de oclusão da artéria pulmonar (mmHg)	17,9	17,9	21,5
Pressão venosa central (mmHg)	14,5	16,6	16
Índice cardíaco* l/min/m <sup>2</sup>	4,9	4,2	4,1
SVO <sub>2</sub> (%)	72,1	68,5	72,4

SVO<sub>2</sub> - Saturação de hemoglobina do sangue venoso central; BNP - peptídeo natriurético tipo B; PEEP - pressão expiratória final positiva.

os níveis de creatinina, mas não com os parâmetros hemodinâmicos.

**Tabela 5 - Análises univariada e multivariada das variáveis do estudo e do nível de BNP**

Variável	Análise univariada		Análise multivariada	
	Coefficiente de Pearson	Valor de p	Padrão Beta	Valor de p
Idade	0,206	0,171		
Escore APACHE	0,206	0,169		
Escore SOFA	0,159	0,296		
Hemoglobina (g/dl)	-0,130	0,388		
Contagem de plaquetas (/mm <sup>3</sup> )	-0,134	0,373		
Creatinina (mg/dl)	0,235	0,116	0,377	0,002
Proteína C reativa	-0,142	0,575		
Excesso de base (mEq/l)	0,043	0,774		
Lactato (mg/dl)	-0,177	0,250		
Frequência cardíaca (bpm)	-0,190	0,211		
Pressão arterial média*	0,021	0,892		
Pressão pulmonar média*	0,185	0,338		
Pressão de oclusão da artéria pulmonar*	-0,011	0,954		
Pressão venosa central*	-0,309	0,075		
Índice cardíaco (l/min/m <sup>2</sup> )	0,001	0,997		
SVO <sub>2</sub> (%)	-0,057	0,714		
Balanco hídrico de 24 h (ml)	-0,008	0,959		
Dose de dobutamina**	-0,463	0,012	-0,20	0,32
Dose de norepinefrina**	0,151	0,418		
PEEP	-0,457	0,003	-0,548	0,024
pO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	-0,002	0,988		

APACHE - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; BNP - peptídeo natriurético tipo B; PEEP - pressão expiratória final positiva; pO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> - relação entre pressão parcial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio. \* mmHg. \*\* µg/kg/min.

## Discussão

Este estudo mostra que os valores de BNP são elevados em paciente com sepse grave e choque séptico, e também que estão correlacionados com os valores da PEEP e da creatinina. Até onde sabemos, este é o primeiro relato da existência de uma relação inversa entre os níveis de BNP e uma variável respiratória, a saber, a PEEP.

Nossos resultados são compatíveis com os relatados por estudos anteriores, indicando que os níveis de BNP são elevados em pacientes sépticos<sup>19-22</sup>. O primeiro desses estudos analisou 17 pacientes com sepse grave e choque séptico. Todos foram submetidos à ventilação mecânica e tratados com medicamentos vasopressores; apesar do aumento observado nos níveis de BNP, a valor absoluto do BNP foi muito baixo (12,4 ± 3,6 pg/ml vs 5,5 ± 0,7 pg/ml)<sup>16</sup>.

Os estudos subsequentes detectaram níveis de BNP de

95pg/ml a 905pg/m<sup>23-25</sup>, dependendo do estado do paciente. A maioria dos estudos relatou valores de BNP entre 200 e 500 pg/ml<sup>15</sup>, que confirmam nossos achados.

Em nosso estudo, nem as pressões de enchimento ventricular nem o índice cardíaco foram associados com os níveis de BNP. De acordo com a maioria dos estudos, os valores de BNP dos portadores de insuficiência cardíaca estão correlacionados com as variáveis hemodinâmicas<sup>12-14</sup>. Entretanto, relatos recentes sobre a correlação entre a dosagem de NT-proBNP e a pressão de enchimento contínua em pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca crônica mudaram essa crença. Em pacientes sépticos, os dados também são conflitantes<sup>22</sup>. Dois estudos analisaram a correlação entre os níveis de peptídeos natriuréticos e as variáveis ecocardiográficas. Em um estudo de 34 pacientes consecutivos com sepse grave e choque séptico, o nível de BNP foi mais alto naqueles tinham disfunção miocárdica, definida como área de contração inferior a 50%<sup>24</sup>; outro estudo constatou que o nível de NT-proBNP estava correlacionado com a gravidade da redução da função ventricular esquerda (classificada como leve, moderada e grave), determinada por ecocardiografia<sup>23</sup>. Existem pouquíssimos dados sobre a associação entre peptídeos natriuréticos e as variáveis hemodinâmicas obtidas por meio de cateterização da artéria pulmonar. Em um estudo-piloto realizado com 17 pacientes, os autores descobriram que o BNP estava inversamente relacionado com o índice cardíaco ( $r = 0,56$ ;  $P < 0,05$ )<sup>16</sup>. Entretanto, em outro estudo que comparou os níveis de pro-BNP em 24 pacientes com sepse grave, choque séptico e insuficiência cardíaca, o nível do peptídeo foi semelhante entre os grupos, apesar dos diferentes padrões hemodinâmicos<sup>25</sup>. Mais recentemente, um estudo prospectivo<sup>23</sup> de 22 pacientes com choque séptico, 11 pacientes com sepse grave e 20 voluntários sadios determinou os níveis de BNP nos dias 1, 2 e 4. Os níveis de BNP foram acentuadamente elevados nos pacientes com choque séptico/sepse grave, comparado com os controles; apenas os valores de BNP obtido no segundo dia dos pacientes com choque séptico estavam significativamente correlacionados com as variáveis hemodinâmicas, como pressão do átrio direito, pressão arterial pulmonar, pressão de oclusão da artéria pulmonar, índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo, e com pior prognóstico. Juntos, os dados atuais não garantem a existência de uma associação previsível entre os valores de BNP e as variáveis hemodinâmicas.

Outros mecanismos fisiopatológicos, além da disfunção miocárdica, podem ter influenciado os resultados obtidos neste estudo, como a depuração do BNP e os níveis de citocina. Acredita-se que as citocinas pró-inflamatórias possam elevar os níveis de BNP, e que a remoção da citocina possa reduzir os níveis plasmáticos desse peptídeo<sup>26</sup>. Além disso, as vias endoteliais envolvidas na depuração do BNP podem ser inibidas em pacientes sépticos<sup>27</sup>.

O presente estudo analisou ainda a correlação entre os níveis de BNP e as variáveis respiratórias, ou seja, a PEEP e a relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. Nossos achados indicam a existência de uma relação inversa entre BNP e PEEP. Em nosso estudo, os pacientes foram submetidos a níveis de PEEP maiores do

que os relatados por outros estudos<sup>24</sup>; essa peculiaridade do tratamento pode ter revelado uma associação nunca relatada antes. Sabe-se que a ventilação mecânica exerce diversas influências sobre o sistema vascular<sup>25</sup>, e partimos do princípio que a PEEP podia determinar um nível mais baixo de BNP por meio de redução da pressão transmiocárdica. Pressão transmiocárdica é definida com o gradiente de pressão entre a câmara ventricular e a pressão aplicada à superfície do coração (considerada aproximadamente a pressão pleural); quanto mais alto o gradiente de pressão, maior a sobrecarga miocárdica. O aumento da pressão pleural pela aplicação de PEEP pode reduzir o gradiente transmiocárdico e, conseqüentemente, melhorar a função miocárdica e diminuir o estiramento miocárdico<sup>28</sup>. Até o momento, a natureza fisiopatológica da associação entre BNP e PEEP ainda está no âmbito da especulação e requer uma demonstração rigorosa.

Nosso estudo encontrou também uma correlação entre BNP e creatinina. Constatou-se que pacientes com insuficiência renal terminal têm níveis elevados de BNP<sup>26</sup>. Além disso, um braço do estudo *B-type Natriuretic Peptide for Acute Shortness of Breath Evaluation* revelou que portadores de doença renal tinham níveis mais elevados de BNP do que os pacientes que não tinham essa doença<sup>27</sup>. Estudos realizados com pacientes internados em unidades de terapia intensiva também relatam níveis mais altos de BNP em portadores de disfunção renal<sup>28-30</sup>. Entretanto, há uma escassez de dados específicos sobre pacientes sépticos. Alguns autores relataram a existência de uma associação significativa entre os níveis de NT-proBNP e creatinina em pacientes com sepse grave<sup>23</sup>. Em pacientes sépticos, acreditamos que a influência da função renal sobre os níveis de BNP deva ser levada em consideração na interpretação da dosagem desse peptídeo.

Por fim, encontramos níveis semelhantes de BNP nos pacientes que sobreviveram e nos que foram a óbito. Portanto, não foi possível demonstrar uma associação entre BNP e o prognóstico. Outros autores constataram um impacto prognóstico do BNP<sup>17,30</sup>. Em contrapartida, um recente estudo que analisou 78 pacientes internados em uma UTI geral (35 com sepse) revelou um nível mais elevado de BNP nos pacientes que sobreviveram do que nos que morreram. Quando a análise foi restringida aos pacientes com sepse, a mesma tendência foi observada<sup>31</sup>. Outros estudos não obtiveram nenhuma informação prognóstica dos níveis de BNP em pacientes em estado crítico<sup>32</sup>. Os dados disponíveis atualmente não corroboram a existência de uma associação

entre os níveis de BNP e o prognóstico em pacientes com sepse grave e choque séptico.

### Limitações do estudo

Embora os níveis de BNP encontrados no nosso estudo sejam compatíveis com os relatados na literatura, este não foi um estudo controlado e, além disso, foi realizado com um pequeno número de pacientes. As dosagens de BNP foram feitas até o terceiro dia de internação na UTI, o que significa que informações de diferentes estágios da doença foram incluídas na análise. Devido ao número relativamente pequeno de pacientes incluídos no estudo, algumas diferenças (como mortalidade e a influência das variáveis hemodinâmicas) podem ter sido subestimadas. Nosso estudo avaliou um grupo de pacientes sépticos de alto risco, como demonstra o número elevado de pacientes que necessitaram de ventilação mecânica e a alta taxa de mortalidade observada; portanto, é preciso ter cuidado ao extrapolar esses resultados para outras populações. Além disso, a inclusão de dosagens repetidas dos mesmos pacientes na análise agrupou dados de diferentes estágios da doença, aumentando, assim, a heterogeneidade das nossas variáveis.

### Conclusão

Nossos resultados indicam que os níveis de BNP são elevados em pacientes com choque séptico e sepse grave. Além do mais, os níveis de BNP são influenciados por intervenções terapêuticas (como o nível de PEEP) e comorbidades (como indica a associação com os níveis de creatinina), mas não por parâmetros hemodinâmicos. Esses achados sugerem que, em pacientes com sepse grave e choque séptico, a influência do nível de PEEP deve ser levada em conta na interpretação das dosagens de BNP.

### 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.

## Referências

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001; 29: 1303-10.
2. Parker MM, Shellhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med*. 1984; 100: 483-90.
3. ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huyghens LP, Goris FK. Cardiac troponin I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem*. 2000; 46: 650-7.
4. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet*. 2005; 356: 63-78.
5. Richard C, Warszawski J, Anguel N, Deye N, Combes A, Barnoud D, et al. Early

- use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 26: 2713-20.
6. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci*. 1981; 28: 89-94.
  7. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, vonScheidt W. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 1934-41.
  8. Arakawa H. Brain natriuretic peptide and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 27 (7): 1656-61.
  9. Suzuki M, Yamamoto K, Watanabe S, Iwata T, Hamada M, Hiwada K. Association between elevated brain natriuretic peptide levels and the development of left ventricular hypertrophy in patients in patients with hypertension. *Am J Med*. 2000; 108: 627-33.
  10. Haug C, Metzela A, Kochs M, Hombach V, Grunert A. Plasma brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide concentrations correlate with left-ventricular end-diastolic pressure. *Clin Cardiol*. 1993; 16: 553-7.
  11. Maeder M, Fehr T, Rickli H, Ammann P. Sepsis-associated myocardial dysfunction: diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides. *Chest*. 2006; 129: 1349-66.
  12. Witthaut R, Busch C, Fraunberger P, Walli A, Seidel D, Pilz G, et al. Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: impact of interleukin-6 and sepsis-associated left ventricular dysfunction. *Intensive Care Med*. 2003; 29: 1696-702.
  13. Tung RH, Garcia C, Morss AM, Pino RM, Fifer MA, Thompson BT, et al. Utility of B-type natriuretic peptide for the evaluation of intensive care unit shock. *Crit Care Med*. 2004; 32: 1643-7.
  14. McLean AS, Tang B, Nalos M, Huang SJ, Stewart DE. Increased B-type natriuretic peptide (BNP) levels is a strong predictor for cardiac dysfunction in intensive care unit patients. *Anaesth Intensive Care*. 2003; 31: 21-7.
  15. McLean AS, Huang SJ, Nalos M, Tang B, Stewart DE. The confounding effects of age, gender, serum creatinine, and electrolyte concentrations on plasma B-type natriuretic peptide concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2003; 31: 2611-8.
  16. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*. 1992; 101: 1644-55.
  17. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest*. 1991; 100 (6): 1619-36.
  18. Baim DS, Grossmann W. Cardiac catheterization, angiography, and intervention. 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996.
  19. Brueckmann M, Huhle G, Lang S, Haase KK, Bertsch T, Weiss C, et al. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with severe sepsis. *Circulation*. 2005; 112: 527-34.
  20. Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, Vinsonneau C, Cariou A, Grabar S, et al. Brain natriuretic peptide: a marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med*. 2004; 32 (3): 660-5.
  21. Rudiger A, Gasser S, Fischler M, Hornemann T, von Eckardstein A, Maggiorini M, et al. Comparable increase of B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with severe sepsis, septic shock and acute heart failure. *Crit Care Med*. 2006; 34 (8): 2140-4.
  22. Braunschweig F, Fahrleitner-Pammer A, Mangiacavalli M, Ghio S, Fotuhi P, Hoppe UC, et al. Correlation between measurements of N-terminal pro BNP and ambulatory filling pressures in outpatients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2006; 8 (8): 797-803.
  23. Ueda S, Nishio K, Akai Y, Fukushima H, Ueyama T, Kawai Y, et al. Prognostic value of increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with septic shock. *Shock*. 2006; 26 (2): 134-9.
  24. Barbas CS, de Matos GF, Pincelli MP, da Rosa Borges E, Antunes T, de Barros JM, et al. Mechanical ventilation in acute respiratory failure: recruitment and high positive end-expiratory pressure are necessary. *Curr Opin Crit Care*. 2005; 11 (1): 18-28.
  25. Pinsky MR. The hemodynamic consequences of mechanical ventilation: an evolving story. *Intensive Care Med*. 1997; 23: 493-503.
  26. Libetta C, Sepe V, Zucchi M, Pisacco P, Cosmai L, Meloni F, et al. Intermittent haemofiltration in refractory heart failure: BNP and balance of inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22 (7): 2013-9.
  27. Anand-Srivastava MB. Natriuretic peptide receptor-C signaling and regulation. *Peptides*. 2005; 26 (6): 1044-59.
  28. Haug C, Metzela A, Steffgen J, Kochs M, Hombach V, Grunert A, et al. Increased brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide plasma concentrations in dialysis-dependent chronic renal failure and in patients with elevated left ventricular filling pressure. *Clin Investig*. 1994; 72: 430-4.
  29. Mueller C, Laule-Kilian K, Scholer A, Nusbaumer C, Zeller T, Staub D, et al. B-type natriuretic peptide for acute dyspnea in patients with kidney disease. *Kidney Int*. 2005; 67: 278-84.
  30. Forfia PR, Watkins SP, Rame JE, Stewart KJ, Shapiro EP. Relationship between B-type natriuretic peptides and pulmonary capillary wedge pressure in the intensive care unit. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 1667-71.
  31. Cuthbertson BH, Patel RR, Croal BL, Barclay J, Hillis GS. B-type natriuretic peptide and the prediction of outcome in patients admitted to intensive care. *Anaesthesia*. 2005; 60: 16-21.
  32. Jelic D, Lee JW, Jelic D, Savoy-Moore RT, Rosman HS. Utility of B-type natriuretic peptide and N-terminal Pro B-type natriuretic peptide in evaluation of respiratory failure in critically ill patients. *Chest*. 2005; 128: 288-95.