

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

JULIANA RODRIGUES VIEIRA

**Avaliação da correlação do peptídeo natriurético cerebral (BNP) com o
balanço hídrico acumulado em pacientes internados em unidade de terapia
intensiva**

**BELO HORIZONTE
2020**

JULIANA RODRIGUES VIEIRA

Avaliação da correlação do peptídeo natriurético cerebral (BNP) com o balanço hídrico acumulado em pacientes internados em unidade de cuidados intensivos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.
Linha de Pesquisa: Medicina Intensiva.

Orientador: Prof. Dr. Vandack Alencar Nobre Júnior.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

BELO HORIZONTE

2020

V658a Vieira, Juliana Rodrigues.
Avaliação da correlação do peptídeo natriurético cerebral (BNP) com o balanço hídrico acumulado em pacientes internados em unidade de terapia intensiva [manuscrito]. / Juliana Rodrigues Vieira. -- Belo Horizonte: 2021. 45f.: il.

Orientador (a): Vandack Alencar Nobre Júnior.
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Equilíbrio Hidroeletrolítico. 2. Peptídeo Natriurético Encefálico. 3. Unidades de Terapia Intensiva. 4. Estatísticas não Paramétricas. 5. Dissertação Acadêmica. I. Nobre Júnior, Vandack Alencar. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: QU 105



ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA

JULIANA RODRIGUES VIEIRA

Realizou-se, no dia 06 de março de 2020, às 09:00 horas, sala 526, 5º andar da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a 369ª defesa de dissertação, intitulada "*Avaliação da correlação do peptídeo natriurético cerebral (BNP) com o balanço hídrico acumulado em pacientes internados em unidade de cuidados intensivos*", apresentada por JULIANA RODRIGUES VIEIRA, número de registro 2018656168, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS DA SAÚDE, à seguinte Comissão Examinadora: Prof. Vandack Alencar Nobre Júnior - Orientador (UFMG), Profa. Cecília Gomez Ravetti (UFMG), Profa. Suzana Margareth Ajeje Lobo (FAMERP).

A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 06 de março de 2020.

Prof. Vandack Alencar Nobre Junior

Profa. Cecília Gomez Ravetti

Profa. Suzana Margareth Ajeje Lobo (videoconferência)

RESUMO

Introdução: A administração de fluidos intravenosos é um dos pilares terapêuticos para a ressuscitação do paciente criticamente enfermo. Devido à ausência de métodos acurados para a estimativa da volemia desses pacientes, a sobrecarga volêmica tende a ser uma realidade. Na maior parte, o balanço hídrico acumulado (BHA) é detectado de forma tardia, implicando em piora prognóstica. O peptídeo natriuético cerebral (BNP) é um biomarcador secretado pela distensão das fibras miocárdicas com o intuito de promover natriurese, em situações de provável acúmulo volêmico. Considerando esse racional, objetivou-se neste estudo avaliar a correlação do BNP mensurado nos primeiros dias de internação com o BHA em pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI). **Métodos:** Realizou-se um estudo transversal de dois pontos, unicêntrico numa UTI clínica e pós-operatória de um hospital de Belo Horizonte/Minas Gerais. Foram incluídos pacientes adultos com previsão de internação na unidade por 48h ou mais e que não apresentassem insuficiência cardíaca descompensada ou disfunção renal grave à admissão. Foram coletados dados demográficos gerais, variáveis para escores prognósticos e dois BNPs: um à admissão (D0) e outro no segundo dia (D2) após a primeira coleta, além do somatório do balanço hídrico das primeiras 48 horas de internação, gerando o BHA. Aplicou-se o teste de Spearman para avaliar a correlação entre a variação do BNP e do BHA, como desfecho primário. **Resultados:** Foram incluídos 57 pacientes, predominantemente idosos [69 anos (IIQ 25-75%: 59-78anos)] e distribuição semelhante entre os sexos (51%, masculino). Observou-se uma correlação negativa entre a variação do BNP e o BHA, de fraca associação e sem significância estatística ($r = -0.024$, $p = 0,857$). A correlação entre o BNP do D0 e o BHA foi positiva, porém de fraca associação e não significativa ($r = 0.083$, $p = 0,539$). Sobre a associação entre o BNP do D0 e o SOFA das primeiras 48h de internação ocorreu uma correlação positiva, de fraca associação, porém de maneira significativa ($r = 0.381$, $p = 0,003$). Já com relação à mortalidade em UTI, ela foi mais elevada no subgrupo do BNP do D0 superior a 101.5pg/ml (4 vs. 9 óbitos, $p = 0,123$). **Conclusão:** Em pacientes críticos de causa não cardíaca ou por disfunção renal grave com previsão de internação em UTI por 48h ou mais, não ocorreu correlação entre a variação do BNP mensurada no início da internação com o BHA desse período.

Palavras-chave: Equilíbrio Hidroeletrólítico; Peptídeo Natriurético Encefálico; Balanço hídrico; Sobrecarga hídrica; Unidade de Terapia Intensiva; Estatísticas não Paramétricas; Teste de correlação de Spearman.

ABSTRACT

Introduction: The administration of intravenous fluids is one of the therapeutic pillars for the resuscitation of critically ill patients. Due to the lack of accurate methods for estimating the volume of these patients, volume overload tends to be a reality. For the most part, the positive fluid balance (PFB) is detected late, implying in a worse prognosis. The cerebral natriuretic peptide (BNP) is a biomarker secreted by the distention of the myocardial fibers in order to promote natriuresis, in situations of probable volume overload. Considering this rationale, the objective of this study was to evaluate the correlation of BNP measured in the first days of hospitalization with PFB in patients admitted to the intensive care unit (ICU). **Methods:** A cross-sectional, single-center study was carried out in a clinical and postoperative ICU of a hospital in Belo Horizonte / Minas Gerais. Adult patients who were expected to be admitted to the unit for 48 hours or more and who did not present decompensated heart failure or severe renal dysfunction at admission were included. General demographic data, variables for prognostic scores and two BNPs were collected: one at admission (D0) and another on the second day (D2) after the first collection, in addition to the sum of the fluid balance of the first 48 hours of hospitalization, resulting PFB. Spearman's test was applied to assess the correlation between BNP and BHA variation, as the primary outcome. **Results:** 57 patients were included, mainly elderly [69 years (IIQ 25-75%: 59-78 years)] and similar distribution between the sexes (51%, male). There was a negative correlation between the variation of BNP and PFB, weak association and without statistical significance ($r = -0.024$, $p = 0.857$). The correlation between D0 BNP and PFB was positive, but it was a weak association and not significant ($r = 0.083$, $p = 0.539$). Regarding the association between the BNP of D0 and the SOFA of the first 48 hours of hospitalization, there was a positive correlation, with a weak association, but significantly ($r = 0.381$, $p = 0.003$). As for ICU mortality, it was higher in the BNP subgroup of D0 above 101.5pg / ml (4 vs. 9 deaths, $p = 0.123$). **Conclusion:** In critically ill patients without decompensated heart failure or severe renal dysfunction who were expected to stay in the ICU for 48 hours or more, there was no correlation between the variation in BNP measured at the beginning of hospitalization with the BHA in that period.

Keywords: Water-Electrolyte Balance, Brain Natriuretic Peptide, Intensive Care Unit, Nonparametric Statistic, Spearman test.

SUMÁRIO

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	10
2. INTRODUÇÃO / JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA.....	11
3. MARCO TEÓRICO.....	13
3.1 BNP: conceito, fisiologia e aplicabilidade prognóstica.....	13
3.2 Volemia: conceito, mensuração e implicações prognósticas com o BHA.....	15
3.3 BNP e relação com BHA / volemia / pré-carga.....	18
4. OBJETIVOS.....	21
4.1 Objetivo geral.....	21
4.2 Objetivos específicos.....	21
5. MATERIAL E MÉTODOS.....	22
5.1 Delineamento do estudo.....	22
5.2 Aspectos éticos.....	22
5.3 Seleção dos pacientes.....	22
5.4 Cálculo do tamanho amostral.....	23
5.5 Coleta de dados.....	24
5.6 Análise estatística.....	25
6. RESULTADOS.....	26
6.1 Pacientes incluídos.....	26
6.2 BNP e BHA.....	27
6.3 Análises pré-especificadas de subgrupos.....	30
6.4 BNP e escores prognósticos.....	31
7. DISCUSSÃO.....	33
8. CONCLUSÃO / PERSPECTIVAS.....	35
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A realidade do paciente internado em unidade de terapia intensiva (UTI), em sua maior parte é conviver com edema tecidual generalizado (anasarca), notório e motivo de preocupação inclusive para seus próprios familiares. Diversas consequências deletérias, incluindo o aumento da mortalidade são documentadas em decorrência dessa retenção hídrica, conforme discorrido adiante.

Sou médica intensivista e diante da observação diária dessa alteração indaguei sobre a possibilidade de se estabelecer uma estratégia de identificação precoce dessa situação clínica. Frequentemente, o diagnóstico da anasarca só ocorre de forma tardia, quando implicações deletérias com impacto prognóstico já se manifestam, seja dificuldade de manejo na ventilação mecânica, insuficiência renal, redução da mobilidade, úlceras de pele, dentre outros. Daí a importância de se estabelecer estratégias diagnósticas que auxiliem nessa percepção antecipada.

Após revisão de literatura, identifiquei trabalhos que sinalizavam uma correlação positiva entre o peptídeo natriurético cerebral (BNP) e sobrecarga hídrica ocorrida em pacientes críticos, de modo que elevações desse biomarcador relacionavam-se com elevações no balanço hídrico (BH). A partir daí, delineamos este estudo cujo objetivo, mais do que avaliar a capacidade do BNP em estimar o estado volêmico direto do paciente foi o de verificar se há ou não correlação desse biomarcador com o balanço hídrico acumulado (BHA), no sentido de sinalizar a necessidade de condutas como restrição de fluidos ou terapia diurética.

O racional dessa hipótese advém da fisiologia de liberação do BNP que decorre, em especial, da distensão das fibras cardíacas. Nesse contexto, supõe-se que um BHA, ainda que sem relação constante e fixa com cenários de hipervolemia, poderia em algum momento ter influenciado nessa dinâmica de contração cardíaca, estimulando a produção desse peptídeo no intuito de promover natriurese e, portanto, adequação volêmica.

Considerando a atual disponibilidade da dosagem do BNP na instituição onde trabalho, atrelado à facilidade de coleta de material biológico (pacientes criticamente enfermos) e ao fato de eu ser médica diarista na UTI cede do estudo (Hospital Governador Israel Pinheiro - HGIP), propus a realização dessa pesquisa.

2. INTRODUÇÃO / JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA

A administração de fluidos intravenosos é um dos pilares terapêuticos para a ressuscitação do paciente criticamente enfermo quando há comprometimento da perfusão tecidual, como observado nos estados de choque. Seu racional baseia-se no aumento da volemia, implicando em elevação pressórica e melhora direta do fluxo sanguíneo (FS) capilar, e por consequência, da perfusão tecidual (IRWIN, R.S., RIPPE, J.M., 2010). Paralelamente, os pacientes internados em UTI recebem frequentemente outros líquidos intravenosos, como medicamentos, suprimento de glicose, correções hidroeletrólíticas, todos também impactando na volemia, ainda que esta estivesse adequada, com bom FS.

De acordo com a fisiologia cardíaca representada pela lei de Frank-Starling, elevações da volemia que incrementem a pré-carga implicam em aumento direto do débito cardíaco (DC) e assim, da pressão arterial (PA) e do FS. Diante desse conceito, é possível entender como uma infusão de fluidos soluciona uma hipoperfusão. No entanto, aumentos progressivos da pré-carga intensificam o DC até um limite a partir do qual elevações subsequentes não provocaram mudanças nesse parâmetro, gerando apenas congestão venosa retrógrada, com consequente edema tissular e piora funcional da estrutura envolvida (SCHETTINO et al, 2012).

Mesmo sabendo de tais malefícios, a medicina intensiva não dispõe até o momento, de um método avaliativo único e com acurácia suficiente para identificar um estado de euvolemia. Dentre as diversas estratégias diagnósticas deste estado, os métodos estáticos englobam medidas pressóricas pontuais, como a pressão venosa central (PVC) que se correlacionaria com o volume circulante total. E os meios de mensuração dinâmica, com identificação de variações pressóricas ou de diâmetros venosos conforme incursões respiratórias identificam o estado de responsividade à reanimação volêmica, ou seja, o estado em que o DC ainda sofre aumento mediante uma administração de fluidos endovenosos (GUIMARÃES, H.P. et al, 2014).

Em revisão narrativa, Monet et al (2016) recomenda o uso dos parâmetros dinâmicos de avaliação da volemia em detrimento dos estáticos; porém, ainda que argumente a favor de sua preferência, explicita que os métodos dinâmicos também possuem limitações, devendo ser usados de forma complementar e em pacientes previamente selecionados. Considerando esses

entraves, é corriqueiro se deparar com um BH positivo no decorrer do tratamento dos pacientes críticos.

O BH é calculado diariamente nas UTIs e é representado pelo somatório de todos os fluidos ofertados ao indivíduo por via enteral e parenteral, subtraindo-se as perdas identificadas pelas eliminações fisiológicas (diurese, evacuações) e patológicas (vômitos, estases, secreções). É considerado acumulado (BHA) quando esse gradiente gera um valor positivo ao longo dos dias de seguimento.

Em revisão sistemática incluindo mais de 5000 pacientes críticos, foi constatado que o BHA após o sétimo dia de tratamento foi mais positivo em quase quatro litros nos indivíduos que não sobreviveram (MALBRAIN et al, 2014). Estudo retrospectivo multicêntrico com cerca de 1800 pacientes realizado por Sakr et al (2017) constatou que já no terceiro dia de manejo dos pacientes sépticos ocorre retenção hídrica, com valores se aproximando de cinco litros, e que esse acúmulo se associa a maior risco de morte comparado à população controle. Prolongamento do tempo de ventilação mecânica, além de síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), injúria renal aguda (IRA), hipertensão intra-abdominal e coagulopatia por diluição são efeitos deletérios descritos em decorrência dessa sobrecarga volêmica (MONET et al, 2016; CUNHA, A.R.L e LOBO, S.M.A, 2015; MALBRAIN et al, 2014).

Nesse contexto, faz-se necessária a condução de pesquisas acerca de possíveis biomarcadores séricos com potencial de detecção precoce do acúmulo hídrico em pacientes criticamente enfermos. A secreção do BNP é determinada principalmente pela distensão das fibras miocárdicas, sejam atriais ou ventriculares. Como resultado, ocorre maior natriurese, levando à eliminação hídrica e controle hemodinâmico resultante (VESELY, D.L., 2003). Diante desse mecanismo, pesquisas sugerem uma possível correlação positiva entre o BNP e o BHA. Zhang et al (2012), ao analisarem prospectivamente 67 pacientes com sepse, constataram que a variação do BNP, mensurado à admissão e 72 horas após, teve correlação direta com BHA, com $r=0,63$ ($p < 0,001$). A partir do exposto, objetivou neste estudo se avaliar se existe correlação do BNP mensurado nos primeiros dias de internação com o BHA em pacientes críticos com previsão de internação em UTI superior a 48h.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 BNP: conceito, fisiologia e aplicabilidade prognóstica

O BNP foi isolado inicialmente em 1988 do sistema nervoso central de porcos por Sudoth et al. Passados três anos, Mukoyama et al o identificou no tecido cardíaco humano, tanto nos átrios como nos ventrículos (MAISEL, A. et al, 2008). Foi considerado, no entanto, um peptídeo primariamente ventricular devido a maior massa dessa estrutura e consequente, maior capacidade de produção. O BNP pertence à uma superfamília de peptídeos sintetizados por três genes distintos que geram ainda o ANP, peptídeo natriurético atrial e CNP, peptídeo natriurético do tipo C (VESELY, D.L., 2003). A administração de ANP humano recombinante mostrou-se protetora para ocorrência de injúria renal aguda em pacientes de risco (RR: 0,51; IC 95%: 0,36 a 0,72, $p = 0,0001$) em um estudo recente (YAMADA, H. et al, 2019).

A molécula original é sintetizada como pró-enzima, a qual é clivada em BNP e N-terminal proBNP (NT-proBNP). Devido a diferenças metabólicas, o NT-proBNP tem meia-vida seis vezes maior que o BNP, mas ambos possuem aplicabilidade clínica e acurácia diagnósticas semelhantes (YAMANOUCHI et al, 2010 e ROBERTS E. et al, 2015). A liberação do BNP tem como principal estímulo a distensão das fibras miocárdicas, sejam atriais ou ventriculares, no intuito de promover natriurese, uma vez que tal estiramento dos cardiomiócitos é entendido como uma necessidade de adequação volêmica (YAMANOUCHI et al, 2010). Concomitantemente, esse peptídeo promove redução da resistência vascular periférica e sistêmica, além de uma supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona (MAISEL, A. et al, 2008).

Após essa compreensão fisiológica, em meados da década de noventa, várias pesquisas clínicas foram desenvolvidas no intuito de testar a utilidade do BNP na abordagem diagnóstica da insuficiência cardíaca bem como no diagnóstico diferencial de síndromes agudas, como a insuficiência respiratória. Sendo um marcador quantitativo, foram testados valores de corte objetivando sua utilização nesses cenários clínicos; valores inferiores a 10pg/ml são considerados normais. Entretanto, o nível de 100pg/ml que possui sensibilidade superior a 90% para exclusão de causas cardíacas na abordagem de uma dispneia aguda em pacientes atendidos em urgências, como recomendado por Ponikowski et al (2016). Sua especificidade para

identificação de insuficiência cardíaca nesse contexto quando superior a 500pg/ml é, no entanto muito variável, oscilando de 24% a 94%, conforme revisão sistemática realizada por Roberts et al (2015). A denominada “área cinzenta” encontra-se nesse intervalo de 100-500pg/ml e a definição diagnóstica do quadro em questão demanda uma análise multifacetada, incluindo outras variáveis. A aplicabilidade do BNP nas situações clínicas como as descritas poderia se traduzir em redução dos custos hospitalares em cerca de 20%, uma vez que tratamentos e internações desnecessários seriam evitados (MAISEL, A. et al, 2008).

Além dessa modalidade diagnóstica, o BNP tem sido estudado como marcador prognóstico e de tempo de permanência hospitalar. Wang et al (2012), em sua metaanálise que incluiu cerca de 1000 pacientes com sepse, demonstrou que o BNP dosado em até 48h da admissão em unidade de terapia intensiva (UTI) está associado significativamente a um risco aumentado de morte, com um *odds ratio* estimado em 8.67 (IC 95%: 5.46 a 13.77, $p < 0.00001$), em estudos que mostraram baixa heterogeneidade ($I^2=33\%$). Pesquisa mais recente corrobora esses dados, em especial nos pacientes sépticos com internação prolongada, superior a 20 dias, que tiveram valores de BNP acima de 500pg/ml, além de ter sido verificada maior permanência hospitalar nos indivíduos com valores elevados desse marcador. O tempo de permanência em UTI, todavia, não apresentou significância estatística entre grupos de baixo e alto valor de BNP nesse trabalho (SINGH, H. et al, 2017).

Apesar de ter fisiologia diretamente relacionada às fibras cardíacas, existem diversos fatores não cardiológicos que influenciam diretamente o valor sérico do BNP, a citar: idade avançada, acidente vascular encefálico isquêmico, insuficiência renal, obesidade, doença pulmonar obstrutiva crônica, queimadura, infecção grave, dentre outros (PONIKOWSKI, P. et al, 2016). Desses, a insuficiência renal é um dos mais implicados (MAISEL, A. et al, 2008). O BNP é depurado pela ligação e remoção mediada por receptor denominado neutro-endopeptidase, bem como pela excreção passiva (COLUCCI, W.S. et al, 2019). Dessa maneira, na disfunção renal pode ocorrer aumento desse biomarcador por redução da taxa de filtração, além da elevação compensatória no intuito de promover natriurese e manejo volêmico (VESELY, D.L., 2003). Sugere-se utilizar valores de corte do BNP mais altos em pacientes cuja taxa de depuração (*clereance*) de creatinina seja inferior a 60ml/min, mas não há consenso na literatura acerca de qual nível utilizar. Já em pacientes obesos, propõe-se redução do valor de corte visto que parece ocorrer aumento da depuração do BNP por meio de receptores aumentados em adipócitos. Com relação a portadores de doença pulmonar estrutural, apesar dessa possível influência nos valores

séricos, a acurácia diagnóstica para os níveis supracitados não se modifica (MAISEL, A. et al, 2008).

3.2 Volemia: conceito, mensuração e implicações prognósticas com o BHA

Entende-se por volemia o volume sanguíneo circulante contido no sistema cardiovascular, correspondendo a cerca de 7% do peso corpóreo de um indivíduo adulto, ou seja, aproximadamente 5 (cinco) litros de sangue. Esse conceito de volemia relaciona-se diretamente com a pré-carga (PC) que representa o somatório dos fatores que contribuem para a tensão transmural ventricular no final da diástole, equivalendo-se ao volume diastólico final (SCHETTINO G. et al, 2012). Essa aferição volumétrica demanda recursos complexos e sua mensuração exata é impraticável. Dessa maneira, outros parâmetros para determinação do valor da volemia foram desenvolvidos, mas todos com limitações de acurácia por representarem uma estimativa e não o valor real.

Nesse contexto, faz-se necessário citar a lei de Frank-Starling que representa o aumento DC em resposta a aumentos progressivos da PC. Apesar de ocorrer uma correlação positiva e ascendente entre essas variáveis, sabidamente há um ponto de inflexão nessa curva de modo que, após um limite, o DC não sofre mais modificações a despeito do aumento da PC (SCHETTINO G. et al, 2012). A aplicabilidade desse conceito para os pacientes críticos se dá na condução da terapia de fluidos. Pacientes com instabilidade hemodinâmica comumente observada nos estados de choque¹ precisam de um aumento do DC para controle do desequilíbrio entre oferta e demanda de nutrientes, de modo a gerar melhoria clínica.

O grande obstáculo está na identificação da fase de resposta do DC à PC: aqueles que estiverem na fase respondedora conforme a lei de Frank-Starling apresentarão incrementos do DC, com provável melhora perfusional caso recebam fluidos endovenosos que aumentem a volemia; já aqueles que se encontrarem na fase de platô da curva DC x PC, apresentarão apenas sobrecarga hídrica, com risco de repercussões deletérias (IRWIN, R.S.; RIPPE, J.M, 2010). No intuito de identificar em qual fase um paciente se encontra, foram desenvolvidos parâmetros divididos

¹Estado de choque é uma síndrome definida como um desequilíbrio entre oferta e utilização do oxigênio tecidual e celular. São reconhecidos quatro tipos: a) distributivo, representado pela sepse. Ocorre quando a vasodilatação periférica retarda o fluxo sanguíneo e consequentemente a perfusão; b) hipovolêmico, devido à redução direta da volemia; c) cardiogênico, em que a oferta é prejudicada pela falência da bomba cardíaca; d) obstrutivo, decorrente de uma resistência imposta à via de saída do coração (GUIMARÃES et al., 2014).

basicamente em dois grupos conforme a relação com epifenômenos: estáticos e dinâmicos. Ambos, resumidos no Quadro 1, independente da técnica envolvida vislumbram identificar variáveis que se correlacionam com a fase respondedora do DC (SCHETTINO G., et al, 2012; MONET, X. et al, 2016).

Para objetivar esse conceito, a literatura aponta como “paciente respondedor” aquele que apresentar uma elevação de 10-15% do DC após um teste volêmico, isto é, uma oferta de fluidos endovenosos (MARIK, P., 2015). Portanto, para manter a fidedignidade à essa definição, todos esses métodos deveriam se atrelar a mensurações finais do DC, o que exigiria implantação de cateteres de artéria pulmonar na totalidade dos casos. Todavia, esta prática médica (*ie.*, uso métodos invasivos para mensuração do DC) não se associa à redução da mortalidade quando aplicada de maneira generalizada (MARIK, P., 2015). Dessa maneira, Monet et al (2016) sugerem que os métodos utilizados atualmente para avaliação da responsividade a volume devam ser usados de forma agregada e complementar, atentando-se às limitações inerentes de cada estratégia. Além disso, este autor compara a soroterapia a medicamentos de uma forma geral que, portanto, também possuem efeitos colaterais, já que a sobrecarga hídrica acarreta pior desfecho clínico, como aumento da síndrome do desconforto respiratório agudo, insuficiência renal, hipertensão abdominal, dentre outros.

Apesar do conhecido impacto de um balanço hídrico acumulado, um grande estudo multicêntrico observacional, *The Fenice Study* (2015), trouxe dados alarmantes sobre a prática de terapia de fluidos em pacientes críticos internados em UTI. Segundo Cecconi M. et al (2015), o principal parâmetro utilizado para avaliação de indicação e resposta à fluidos foi a pressão arterial sistêmica bruta, sendo os parâmetros dinâmicos pouco utilizados, apesar de sabidamente mais acurados. Independente da utilização de uma dessas estratégias de avaliação da responsividade, foi observado que mesmo nos não respondedores, a administração endovenosa de fluidos continuou sendo realizada, implicando em potencial deletério para os pacientes.

Quadro 1. Parâmetros para a avaliação da responsividade a volume.

Método	Descrição/Cálculo	Valor de corte	Limitações
<i>Estáticos</i>			
PVC	Medida da pressão intravascular de grandes veias intratorácicas	Não há	Acurácia reduzida para diferenciar fase “respondedora” da “não respondedora”
POAP	Medida da pressão intravascular no sistema venoso pulmonar	Não há	Acurácia reduzida para diferenciar fase “respondedora” da “não respondedora”
VDFVD	Medida do volume diastólico do VD no final da diástole	Não há	Acurácia reduzida para diferenciar fase “respondedora” da “não respondedora”
<i>Dinâmicos</i>			
ΔPP	$\frac{PP_{max} - PP_{min}}{PP_{max} + PP_{min}} \times 100$	10-15%	Não pode ser usado se ventilação espontânea, arritmias, baixa complacência pulmonar
VVS	$\frac{VS_{max} - VS_{min}}{VS_{max} + VS_{min}} \times 100$	105-13%	Não pode ser usado se ventilação espontânea, arritmias, baixa complacência pulmonar
ΔVCS	$\frac{D_{max_{exp}} - D_{min_{insp}}}{D_{max_{exp}}} \times 100$	36%	Necessário utilização de Doppler transesofágico
ΔVCI	$\frac{D_{max_{insp}} - D_{min_{exp}}}{D_{max_{insp}} + D_{min_{exp}}} \times 100$	12%	Não pode ser usado se ventilação espontânea, baixa complacência pulmonar
Raising legs	$\frac{VS_{pós} - VS_{pré}}{VS_{pré}} \times 100$	10-15%	Exige mensuração direta do débito cardíaco

PVC: pressão venosa central; POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar; VDFVD: volume diastólico final do ventrículo direito; VD: ventrículo direito; Δ PP: variação da pressão de pulso; VVS: variação do volume sistólico; Δ VCS variação da veia cava superior; Δ VCI variação da veia cava inferior; *Raising legs*: elevação passiva de membros inferiores; PPmax: pressão de pulso máxima; PPmin: pressão de pulso mínima; VSmax: volume sistólico máximo; VSmin: volume sistólico mínimo; Dmax_{exp}: diâmetro máximo expiratório; Dmin_{insp}: diâmetro mínimo inspiratório; Dmax_{insp}: diâmetro máximo inspiratório; Dmin_{exp}: diâmetro mínimo expiratório; VS_{pós}: volume sistólico pós elevação de membros inferiores; VS_{pré}: volume sistólico pré elevação de membros inferiores (SCHETTINO G., et al, 2012; MONET, X. et al., 2016).

Em especial na reanimação dos pacientes com choque séptico, o acúmulo hídrico já se inicia nas primeiras 24 horas da admissão, com implicações prognósticas reconhecidas após o terceiro dia (SAKR et al, 2017). Quando analisado próximo ao momento da alta da UTI, foram encontrados grupos com acúmulo volêmico significativo e constatado também maior

mortalidade naqueles com balanço acima de 10 litros (BROTFAIN et al., 2016). Mesmo após o desmame de vasopressores, pacientes com esse tipo de choque ainda continuaram acumulando o BH a uma razão mediana de 640ml/dia de líquido. Nesse trabalho, a presença de um BH mais positivo tanto na fase do choque como no sétimo dia de tratamento teve relação com maior tempo de permanência em UTI e no hospital (CUNHA, A.R.L e LOBO, S.M.A, 2015).

Os efeitos danosos de uma sobrecarga hídrica advêm da redistribuição dos cristaloides em pacientes críticos com alteração na permeabilidade e injúria endotelial, nos quais apenas 5% do volume administrado permanecem no intravascular após 90 minutos, comparado a 85% em indivíduos saudáveis (MALBRAIN et al, 2014). Prolongamento do tempo de ventilação mecânica, além de síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), injúria renal aguda (IRA), hipertensão intra-abdominal, e aumento direto da mortalidade são efeitos deletérios relacionados a BHA (MONET et al, 2016; CUNHA, A.R.L e LOBO, S.M.A, 2015; MALBRAIN et al, 2014).

Numa pesquisa que incluiu cerca de 200 pacientes com SARA o índice de água pulmonar extravascular e o índice de permeabilidade vascular pulmonar foram significativamente maiores nos pacientes não sobreviventes (24mL/Kg nos não sobreviventes x 19ml/kg nos sobreviventes, com $p < 0,001$) (JOZWIAK, M. et al, 2013). Outro estudo observacional multicêntrico com cerca de 3000 pacientes com internação superior a 24h em UTI identificou um balanço hídrico médio maior naqueles que desenvolveram IRA ao longo da internação, seja precoce ou tardia, com conseqüente aumento da mortalidade (PAYEN, D. et al, 2008). Com relação ao manejo da hipertensão intra-abdominal de pacientes críticos, sugere-se que o BH seja mantido próximo do neutro ou mesmo negativo devido ao risco de piora da síndrome compartimental (KIRKPATRICK, A.W. et al, 2013)

3.3 BNP e relação com BHA / volemia / pré-carga

No início dos anos 2000, alguns trabalhos indagaram uma possível relação do BNP com a pré-carga ou mesmo a própria volemia, partindo do racional fisiológico de sua liberação estar ancorada ao estiramento das fibras cardíacas. James et al (2005), em um estudo piloto que incluíram 10 pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, realizou mensuração invasiva de parâmetros volumétrico e encontrou correlação de Pearson negativa entre valores

de BNP circulantes e volemia ($r = -0,127$). Reconhecendo a grande limitação do estudo como sendo o pequeno tamanho amostral, os autores justificaram tal achado pela possível liberação pulsátil do BPN, com depuração aumentada.

Em estudo subsequente incluindo 39 pacientes também com quadro de IC congestiva e aferição de parâmetros volumétricos por meio de cateter de artéria pulmonar (*Swan-Ganz*), não foi encontrado associação da variação do BNP, coletada na admissão, 12h e 36h após com as variações da pressão ocluída de artéria pulmonar (POAP) (O'NEILL, J. O., et al, 2005). Apesar dos achados, limitações como característica retrospectiva da coleta e níveis de BNP basais muito elevados foram especulados como potenciais fatores de viés.

Apesar dessas evidências iniciais refutarem a possível relação o BNP com parâmetros volumétricos, pesquisas conflitantes apontaram para a possível associação do BNP/NT-proBNP com aumentos da POAP, sugerindo relação com sobrecarga volêmica (MAISEL, A. et al, 2008). Yamanouchi, S. et al (2010), em pesquisa incluindo 8 (oito) pacientes submetidos a hiper-hidratação, como choque séptico e grande queimado, encontraram correlação positiva entre o índice cardíaco e volume diastólico final com o NT-proBNP, apresentando $r = 0,68$ ($p < 0,0001$).

Posteriormente, estudo com mais de 60 pacientes sépticos identificou uma correlação positiva entre a variação do BNP, coletado na admissão e 72h após, com o BHA nesse período de permanência em UTI ($r = 0,63$; $p < 0,01$) (ZHANG, Z. et al., 2012), com os devidos fatores de confusão corrigidos em análise multivariada. Nesse trabalho, a cada 100ml de aumento no BH havia incremento de 10pg/ml no BNP. Além disso, foi também encontrado relação positiva da elevação desse biomarcador com mortalidade, tempo de permanência em UTI e hospitalar, além de maior tempo de ventilação mecânica.

Recentemente, outra pesquisa incluindo 30 pacientes sépticos, demonstrou correlação positiva moderada (ARMINDA, L.S., 2011) entre a variação do BNP e um maior volume diastólico final (VDF) pré-reanimação volêmica, com significância estatística (Pearson's $r = 0,4$, $p < 0,035$). Apesar dos possíveis vieses que incluíram pequeno tamanho amostral e ausência de grupo controle sem sepse, foram coletadas duas amostras de BNP, uma pré- e uma pós-teste de 500ml endovenoso de cristalóide, com medidas de variáveis clínicas e ecocardiográficas também realizadas (OMAR, S. et al, 2017). A interpretação dos autores para tal achado está no

racional de que o aumento do BNP relacionado a um VDF basal maior já sugeriria a possibilidade de não resposta a um teste volêmico visto que as fibras cardíacas já estariam distendidas, justificando esse VDF maior e esse aumento do BNP. Isso porque nesta pesquisa o VDF pré-teste volêmico foi identificado como maior nos não respondedores.

Outros trabalhos correlacionando níveis do BNP e possibilidade de falência no desmame ventilatório já foram desenvolvidos, com resultados promissores, também partindo de uma possível correlação dessa substância com a sobrecarga volêmica. Mekontso, D.A. et al (2006) demonstraram que o BNP quando dosado antes da primeira tentativa de extubação tem acurácia diagnóstica em prever falência de 86%, num ponto de corte de 275pg/ml, com OR de 1,9 (IC95%: 1,4-2,62, $p < 0,0001$) para tal associação. Foi encontrado ainda associação com significância estatística entre o nível sérico basal do BNP e o tempo de duração do desmame: pacientes que falharam na primeira tentativa e que tiveram redução do valor desse peptídeo apresentaram sucesso na tentativa subsequente de extubação. Esse trabalho incluiu pacientes críticos que estavam sob ventilação mecânica por mais de 24h e que haviam preenchidos os critérios clínicos-laboratoriais de tentativa de desmame, além de ter excluídos pacientes com disfunção renal, um fator potencial de viés.

Partindo dessa possível relação do BNP com o desmame ventilatório, em pesquisa subsequente realizada de forma controlada, multicêntrica e randomizada, foi analisada a utilização do BNP como estratégia de guia para terapia diurética e otimização do processo de desmame ventilatório. Nesse contexto, o grupo que apresentou seu desmame guiado por dosagem única de BNP, apresentou tempo para iniciar o desmame após 24h de ventilação mecânica significativamente mais curto do que os controles sem BNP (42h versus 58h, $p < 0,034$). Além disso, maiores taxas de uso de diurético, menor BHA e um tempo menor de ventilação mecânica, sem associação com piora funcional orgânica também foram observados no grupo guiado pelo BNP, corroborando seu potencial de aplicabilidade clínica diversa do contexto cardiológico (MEKONTSO, D.A. et al, 2012).

Diante da possível correlação positiva entre o BNP e o BHA e considerando potencial de aplicabilidade desse biomarcador na prática clínica, seja como guia no desmame ventilatório, seja na orientação da terapia de fluidos, propõe-se a realização desta pesquisa. O reconhecimento precoce da sobrecarga hídrica poderá contribuir para a redução de desfechos deletérios.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar a correlação da variação do peptídeo natriurético cerebral (BNP) com o balanço hídrico acumulado (BHA) em pacientes críticos internados em unidade de terapia intensiva (UTI).

4.2 Objetivos específicos

Analisar as características clínico-demográficas da população incluída conforme os valores de BNP mensurados à admissão.

Avaliar a presença de correlação entre a variação do BNP mensurado em dois momentos nas primeiras 48 horas de internação em UTI com o BHA de pacientes críticos, nesse mesmo intervalo de tempo.

Avaliar a presença de correlação entre os valores de BNP mensurado à admissão em UTI com o BHA de pacientes críticos.

Analisar a correlação do BNP com o BHA em subgrupos definidos conforme o motivo de admissão em UTI (causas cirúrgicas vs. clínicas).

Avaliar a correlação do BNP e escores prognósticos de SOFA e APCAHE II de pacientes críticos.

Analisar a associação entre os valores de BNP sérico e do BHA com a mortalidade em UTI.

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo transversal de dois pontos, com coleta prospectiva de dados referentes a desfechos secundários, de base hospitalar. Foi realizado no centro de terapia intensiva (CTI) Adulto do HGIP, pertencente ao Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG) e situado em Belo Horizonte. O CTI possui um total de 30 leitos, subdividido em 3 (três) UTIs cada uma com 10 leitos: unidade coronariana, pós-operatória (PO) e clínica.

Esta pesquisa foi restrita à UTI clínica e PO devido a atuação da pesquisadora principal como diarista nestas unidades, além do perfil de admissões na unidade coronariana não contemplar os critérios de elegibilidade como tempo de permanência superior a 48 horas e ausência de insuficiência cardíaca descompensada (vide item 5.3). Considerando a característica observacional deste estudo, os pesquisadores não utilizaram as informações nele obtidas para decisões acerca do manejo dos pacientes alocados. Os resultados dos testes de BNP só foram disponibilizados aos pesquisadores após as 48 horas de admissão na UTI.

5.2 Aspectos éticos

A pesquisa foi submetida inicialmente ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) local, com a devida aprovação, incluindo autorização da execução da dosagem do biomarcador via laboratório institucional. Na sequência, foi incluído à Plataforma Brasil com aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG e número de identificação sendo 00199018.0.0000.5149 (vide anexos).

5.3 Seleção dos pacientes

Todos os pacientes adultos (idade maior ou igual a 18 anos), de ambos os sexos, cujo diagnóstico de admissão na UTI clínica ou PO estivesse relacionado a tempo de permanência previsto maior ou igual a 48 horas, conforme julgamento da equipe assistente foram considerados potencialmente elegíveis para o estudo. A não elegibilidade desses pacientes após essa análise preliminar decorreu da presença dos seguintes critérios:

- Critérios de não elegibilidade:
 - Dosagem de BNP no D0 (inclusão) com tempo superior à 12h da admissão
 - Diagnóstico de insuficiência cardíaca descompensada, padrão quente/frio e úmido, à admissão na UTI
 - Pacientes com insuficiência renal aguda KDIGO 3 (KELLUM, J.A. et al, 2012.) identificada em até 48h da admissão
 - Pacientes portadores de doença renal crônica estágio IV ou V
 - Pacientes sob cuidados paliativos exclusivos
 - Pacientes moribundos, com expectativa de óbito para as próximas 24h

Uma vez incluídos na pesquisa, poderia ocorrer exclusão durante seguimento caso não apresentassem assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo próprio paciente ou responsável (apêndice 1).

5.4 Cálculo do tamanho amostral

O cálculo do número (n) amostral foi realizado por meio de uma análise de correlação baseada no estudo do Zhang et al (2012) que utilizou hipótese semelhante à deste estudo. Nesse trabalho, foi encontrado uma correlação de Spearman igual a $r=0,63$ entre o BNP e o BHA. Atribuindo-se uma variação de 0,20 para a atual pesquisa, foi encontrado um número amostral mínimo de 42 pacientes, com nível de significância fixado em 0,05 e poder da amostra de no mínimo 80% (Figura 1).

Figura 1. Cálculo amostral baseado em análise de correlação.

Power	N	Alpha	Beta	R0	R1
0,95001	1692	0,05000	0,04999	0,63000	0,68000
0,90012	1369	0,05000	0,09988	0,63000	0,68000
0,85012	1170	0,05000	0,14988	0,63000	0,68000
0,80010	1023	0,05000	0,19990	0,63000	0,68000
0,95017	373	0,05000	0,04983	0,63000	0,73000
0,90027	302	0,05000	0,09973	0,63000	0,73000
0,85118	259	0,05000	0,14882	0,63000	0,73000
0,80010	226	0,05000	0,19990	0,63000	0,73000
0,95005	143	0,05000	0,04995	0,63000	0,78000
0,90001	116	0,05000	0,09999	0,63000	0,78000
0,85200	100	0,05000	0,14800	0,63000	0,78000
0,80356	88	0,05000	0,19644	0,63000	0,78000
0,95153	68	0,05000	0,04847	0,63000	0,83000
0,90028	55	0,05000	0,09972	0,63000	0,83000
0,85547	48	0,05000	0,14453	0,63000	0,83000
0,80359	42	0,05000	0,19641	0,63000	0,83000

Power: Poder da amostra; N: número amostral; Alpha: referente ao erro tipo I (nível de significância); Beta: referente ao erro tipo II; R0: correlação referente ao encontrado na literatura em trabalho semelhante; R1: correlação referente à variação possivelmente esperada para a pesquisa atual.

5.5 Coleta de dados

5.5.1 Biomarcadores

Uma vez incluído no estudo, o(a) participante era submetido a uma coleta de sangue para dosagem do BNP e à coleta de dados demográficos, clínicos e laboratoriais, incluindo aqueles necessários para cálculo dos escores APACHE II e SOFA (SCHETTINO, G. et al, 2012). A coleta de sangue ocorreu em até 12 horas da entrada desse(a) paciente na unidade, sendo considerado o D0. No dia subsequente, D1, nenhuma amostra de sangue era coletada para fins da pesquisa. No dia após o D1, nova amostra de BNP era coletada, junto com dados para o cálculo do SOFA, sendo considerado o D2.

As dosagens do BNP foram processadas utilizando o kit *Abbott AxSYM BNP®*, por meio de laboratório institucional. Trata-se de um exame de determinação quantitativa do BNP no plasma humano que utiliza a técnica de imunoenensaio enzimático de micropartículas. Após a coleta em tubos plásticos contendo ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA), o sangue foi processado para separação do plasma, com processamento e dosagem do BNP ocorrendo dentro de 4 (quatro) horas.

5.5.2 Cálculo do BH

O BH de cada participante da pesquisa foi calculado diariamente por meio do somatório de todos os fluidos administrados ao paciente, seja por via parenteral ou enteral (soluções, drogas, dieta, hemocomponentes, entre outros) subtraindo-se as perdas identificadas pelas eliminações fisiológicas (diurese, evacuações) e não fisiológicas (vômitos, estases, secreções) e por terapia de substituição renal, caso houvesse. O BH dos D0, D1 e D2 eram então somados, gerando o BHA que foi utilizado na análise de correlação proposta por esta pesquisa. Os dados dos BH eram anotados em formulário institucional próprio. No processo assistencial, o cálculo dos BH do D0, D1 e D2 era realizado manualmente pela equipe da enfermagem. A fim de se evitar erros decorrentes desse processo, todos os dados foram conferidos pelos pesquisadores, antes de se registrar os resultados dos BH de cada dia analisado.

5.5.3 Variáveis

Foram coletadas variáveis demográficas e clínicas por meio do documento eletrônico Google Formulários® permitindo a inclusão de dados à beira leito com geração de estatística descritiva simultânea, reduzindo o viés de coleta. As variáveis foram elencadas conforme possibilidade de interferência com os valores do BNP e BH, além daquelas necessárias para geração dos escores de APACHE II e SOFA.

5.6 Análise estatística

Inicialmente, os dados levantados foram importados para planilhas do Excel® para geração do banco de dados. Foi feita uma organização por meio de estatística descritiva, com geração de medidas de tendência central e dispersão para variáveis contínuas e de proporções para as variáveis categóricas/binárias.

As variáveis foram então testadas quanto à normalidade utilizando-se o teste de Kolmogorov-Smirnov. Como todas as variáveis contínuas mostraram distribuição não normal, utilizou-se o teste de Mann-Whitney para a comparação das variáveis independentes. Para as variáveis categóricas, tal comparação foi realizada por meio do qui quadrado ou teste de Fisher, conforme indicação.

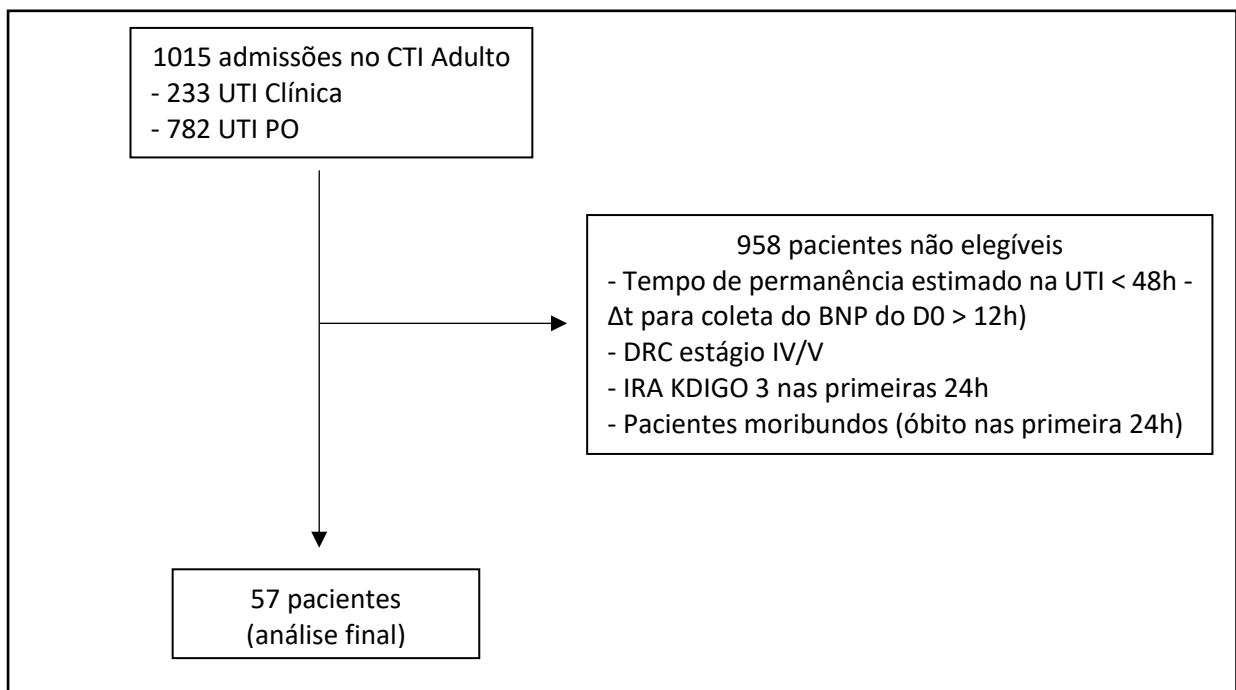
Para a análise de correlação dos valores de BNP com BHA na amostra total de pacientes e dos subgrupos conforme motivo da admissão em UTI, foi utilizado o teste de correlação de Spearman. Para tanto, foi calculado a variação do BNP pela subtração do BNP do D2 menos o BNP do D0. A correlação entre os valores de BNP obtidos separadamente (*ie.*, em cada um dos dois momentos de coleta) com o BHA também foi testada. Todas as análises foram realizadas por intermédio do Excel e Software R, versão 3.6.0.

6. RESULTADOS

6. 1 Pacientes incluídos

Durante o ano de 2019, período da coleta, foram admitidos 1015 pacientes no CTI adulto do HGIP, sendo 233 na UTI Clínica e 782 na UTI PO. Destes, 958 apresentavam alguns dos critérios de não elegibilidade: tempo de permanência estimado na UTI menor que 48 horas; intervalo de tempo da coleta do primeiro BNP superior à 12 horas da admissão, presença DRC estágio IV/V, IRA KDIGO 3 nas primeiras 24 horas ou gravidade com óbito previsto para as próximas 24 horas (figura 2). Restaram, então, 57 pacientes para o estudo, atendendo ao cálculo amostral previamente estabelecido.

Figura 2. Fluxograma da seleção dos pacientes.



CTI: Centro de Terapia Intensiva; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; UTI PO: Unidade de Terapia Intensiva Pós-Operatória; Δt : intervalo de tempo; DRC: doença renal crônica; IRA: insuficiência renal aguda; KGIDO – estágio da insuficiência renal aguda segundo *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (2012).

As características demográficas, clínicas e as variáveis relacionadas aos dados prognósticos dos pacientes incluídos no estudo estão apresentadas na Tabela 1. Os resultados foram estratificados com base na mediana do valor do BNP referente ao D0. Considerando-se o total de paciente, houve distribuição semelhante entre os sexos, com idade média de 66 anos. Pacientes com mais

de 75 anos apresentaram predominantemente valores de BNP superiores à 101.5pg/ml de forma significativa ($p=0,007$). A mediana do tempo de internação na UTI foi 7 (IIQ-25-75%) dias.

Com relação ao motivo da admissão em UTI, ocorreu uma distribuição semelhante entre as admissões por doenças de caráter essencialmente clínico (53%) e em contexto de pós-operatório (47%). Dos pacientes clínicos, 43% apresentaram o diagnóstico de sepse à admissão enquanto as cirurgias que envolveram o trato gastrointestinal foram as mais prevalentes no grupo de pós-operatório (40%). Os pacientes clínicos, apresentaram BNP acima da mediana com maior frequência do que os cirúrgicos, porém sem significância estatística (60% vs 40%, $p=0,113$).

Dentre as comorbidades, as consideradas graves (imunossupressão, neoplasia locorregional ou metastática, doença pulmonar estrutural grave e cirrose) tiveram prevalência significativamente maior entre pacientes com BNP do D0 superior a 101.5pg/ml comparado ao subgrupo valores mais baixos desse marcador [12 (71%) vs. 5 (29%), $p=0.045$]. Pacientes com alterações ecocardiográficas (HVE e/ou disfunção diastólica) e uso de amina nas primeiras 48 horas da inclusão tiveram proporções maiores no grupo do BNP superior a mediana, mas sem significância estatística.

Em relação aos dados de prognóstico, o tempo de permanência na UTI foi significativamente maior no subgrupo com valores de BNP acima da mediana comparado ao grupo de BNP menor ou igual a 101.5pg/ml (11 vs. 6 dias, $p=0,030$). O escore SOFA calculado no D0 e D2 também se mostrou mais elevado no subgrupo do BNP acima de 101.5pg/ml (SOFA D0 10 vs. 6, $p=0,042$; SOFA D2: 7 vs. 4, $p=0,004$). Com relação à mortalidade em UTI, ela foi mais elevada no subgrupo com BNP superior à mediana, mas sem significância estatística.

6.2 BNP e BHA

A mediana dos níveis séricos de BNP coletado no D0 e D2 foram semelhantes [101.5pg/ml (IIQ 25-75%: 35pg/ml a 269.9pg/ml) vs. 125.2pg/ml (IIQ 25-75%: 46.1pg/ml a 270.9pg/ml)], gerando uma variação mediana (Δ BNP) pequena [9.6pg/ml (IIQ 25-75%: -21.7pg/ml a 80.6pg/ml)], conforme disposto na Figura 3. O intervalo de tempo em horas entre a inclusão do(a) paciente e a coleta do BNP referente ao D0 foi menor que 5 (cinco) horas em 75% das

amostras. Já o intervalo de tempo em horas entre a inclusão do(a) paciente e a coleta do BNP do D2 foi 45 horas, em mais de 3/4 dos casos.

Tabela 1. Principais características dos pacientes incluídos no estudo, estratificados de acordo com os valores séricos de BNP no D0 (> ou ≤ mediana).

Variáveis	Total (n=57)	BNP D0 ≤ 101.5 (n=29)	BNP D0 > 101.5 (n=28)	Valor <i>p</i>
<i>Características demográficas</i>				
Sexo (masculino), %	29 (51%)	15 (52%)	14 (50%)	1.000
Idade, mediana (IIQ)	69 (59 a 78)	65 (56 a 72)	75 (64 a 81)	0.007
<i>Características clínicas</i>				
Perfil admissão (CLI), %	30 (53%)	12 (40%)	18 (60%)	0.113
Comorbidades graves, %	17 (30%)	5 (29%)	12 (71%)	0.045
HVE / Disfunção diastólica, %	18 (32%)	6 (33%)	12 (67%)	0.092
IRA primeiras 48h, %	21 (37%)	12 (57%)	9 (43%)	0.585
Vasopressor primeiras 48h, %	36 (63%)	15 (42%)	21 (58%)	0.100
<i>Características prognósticas</i>				
Δt (dias) UTI, mediana (IIQ)	4 (1 a 15)	2 (1 a 15)	7,5 (1,75 a 15,25)	0.324
Δt (dias) VM > 48h, %	27 (47%)	11 (41%)	16 (59%)	0.414
Δt (dias) em UTI, mediana (IIQ)	7 (4 a 13)	6 (3 a 12)	11 (5,75 a 21,75)	0.030
APACHE II, mediana (IIQ)	20 (12 a 24)	19 (12 a 22)	20,5 (12,75 a 26)	0.120
SOFA D0, mediana (IIQ)	7 (5 a 11)	6 (5 a 9)	10 (6 a 11,25)	0.042
SOFA D2, mediana (IIQ)	6 (3 a 9)	4 (2 a 6)	7 (4,75 a 11)	0.004
Mortalidade em UTI	13 (23%)	4 (7%)	9 (16%)	0.123
Mortalidade hospitalar	9 (16%)	4 (7%)	5 (9%)	0.729

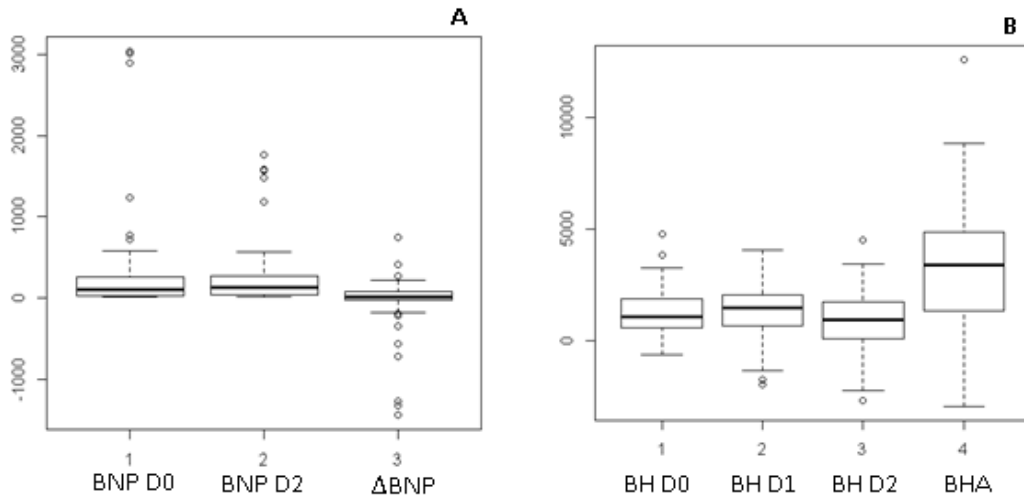
BNP: unidade em pg/ml; CLI: admissões por motivo clínico; HVE: Hipertrofia ventricular esquerda e/ou disfunção diastólica visualizada em Ecocardiograma transtorácico realizado nos últimos 90 dias; IRA: Insuficiência renal aguda; Δt (dias) UTI: tempo de permanência em Unidade de Terapia Intensiva; VM: ventilação mecânica

Com relação aos balanços hídricos, durante os três dias de análise (D0, D1 e D2) ocorreu retenção hídrica, com uma tendência de menor acúmulo no D2 (1080ml vs. 1470ml vs. 954ml). Apesar dessa queda, o BHA ao longo dos primeiros dias de internação foi de 3395ml (IIQ 25-75%: 1361ml a 4873ml)], conforme Figura 3.

Observou-se correlação negativa entre a variação (delta) do BNP e o BHA, de fraca associação e sem significância estatística (Spearman: $r = -0.024$, $p = 0,857$), apresentado pela Figura 4. Aplicando o mesmo teste ao BNP coletado no D0 e o BHA foi encontrado uma correlação positiva, porém de fraca associação e não significativa ($r = 0.083$, $p = 0,539$ – vide Figura 5).

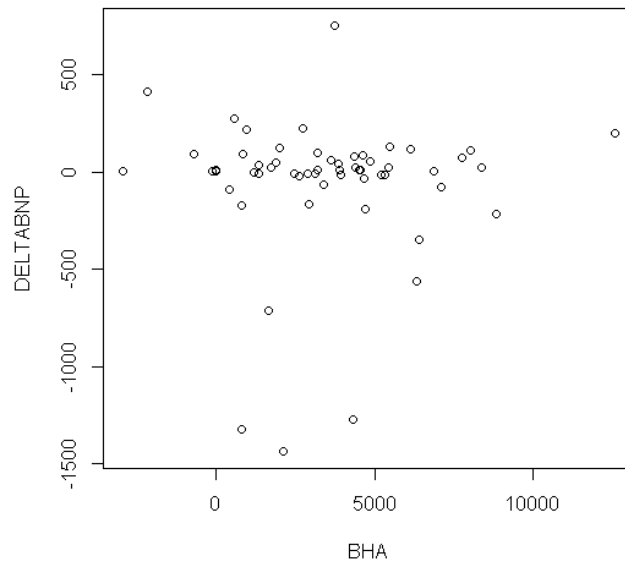
Sobre a variação do BNP conforme os óbitos em UTI e pacientes sobreviventes, observou-se uma maior mediana dentre aqueles que faleceram na unidade [21.9pg/ml (IIQ 25-75%: -12.9pg/ml a 131.6pg/ml) vs. 6.1pg/ml (IIQ 25-75%: -24.1pg/ml a 57.3pg/ml), $p = 0,182$], porém sem significância. Já com relação ao BHA, a mediana entre os óbitos foi maior comparado aos sobreviventes em UTI (3924ml vs. 3198ml, $p = 0,917$), também de maneira não significativa.

Figura 3. Boxplot mostrando (A) os níveis séricos de BNP medido no D0, D2 e sua variação (Δ BNP); e (B) o somatório dos BH no D0, D1, D2 e acumulado.



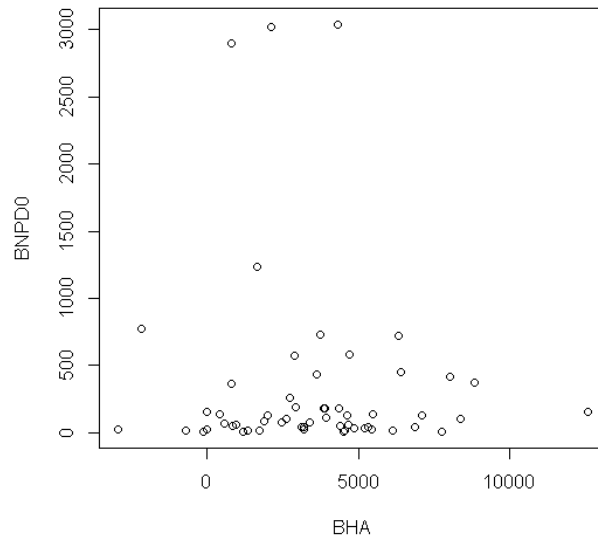
BNP: peptídeo natriurético cerebral (pg/ml); D0: dia da inclusão do(a) paciente; D1: dia subsequente à D0; D2: dia subsequente à D1 (coleta do segundo BNP). BH: Balanço hídrico (ml); BHA: Balanço hídrico acumulado.

Figura 4. Teste de correlação de Spearman entre o Δ BNP e o BHA.



BNP: peptídeo natriurético cerebral; BHA: Balanço hídrico acumulado (Spearman: $r = -0.024$, $p = 0,857$).

Figura 5. Correlação de Spearman entre os níveis de BNP do D0 e BHA.

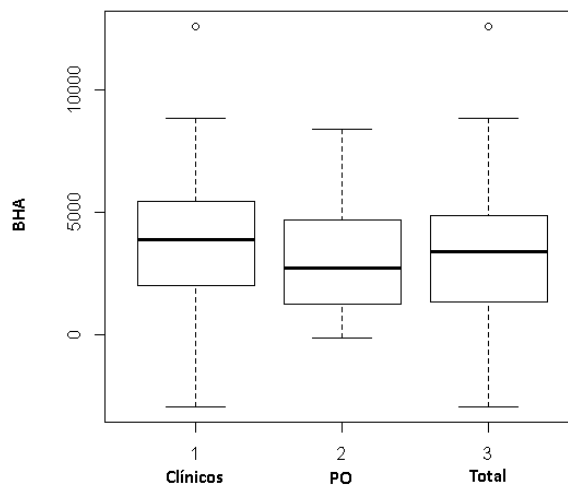


BNP(D0): peptídeo natriurético cerebral coletado no dia da inclusão do(a) paciente (D0); BHA: Balço hídrico acumulado. ((Spearman: $r=0.083$, $p=0,539$))

6.3 Análises pré-especificadas de subgrupos

O BHA do subgrupo de pacientes admitidos por doenças clínicas foi maior quando comparado ao subgrupo de pacientes de pós-operatório e à amostra total [3910ml (IIQ 25-75%: 2131ml a 5420ml) vs. 2720ml (IIQ 25-75%: 1264ml a 4672ml) vs. 3395ml (IIQ 25-75%: 1361ml a 4873ml)], conforme a Figura 6.

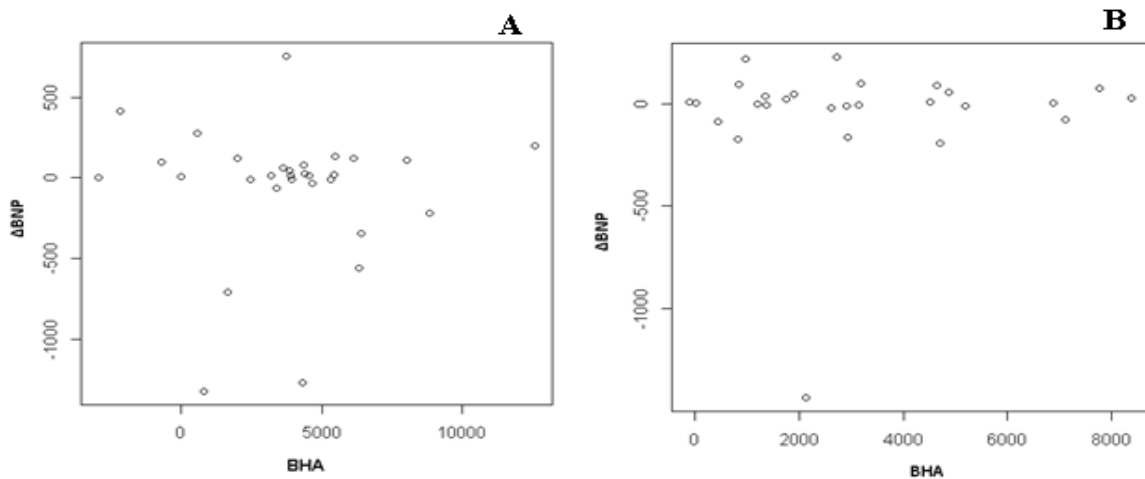
Figura 6. Boxplot mostrando os valores de BHA no total de pacientes e nos subgrupos clínico e de pós-operatório



BHA: Balço hídrico acumulado (ml); Clínicos: subgrupo de pacientes admitidos por motivo clínico; PO: subgrupo de pacientes admitidos em contexto de pós-operatório; Total: amostra total incluída no estudo.

A correlação entre a variação (delta) do BNP e o BHA no subgrupo de pacientes clínicos teve correlação negativa, de fraca associação e sem significância ($r = -0.056$, $p = 0,765$). O subgrupo dos pacientes admitidos em pós-operatório apresentou correlação positiva, porém de fraca associação, também não significativa ($r = 0.044$, $p = 0,825$) – Figura 7.

Figura 7. Correlação de Spearman dos subgrupos conforme admissão em UTI.



Δ BNP: variação (delta) do peptídeo natriurético cerebral (pg/ml); BHA: Balaço hídrico acumulado (ml).

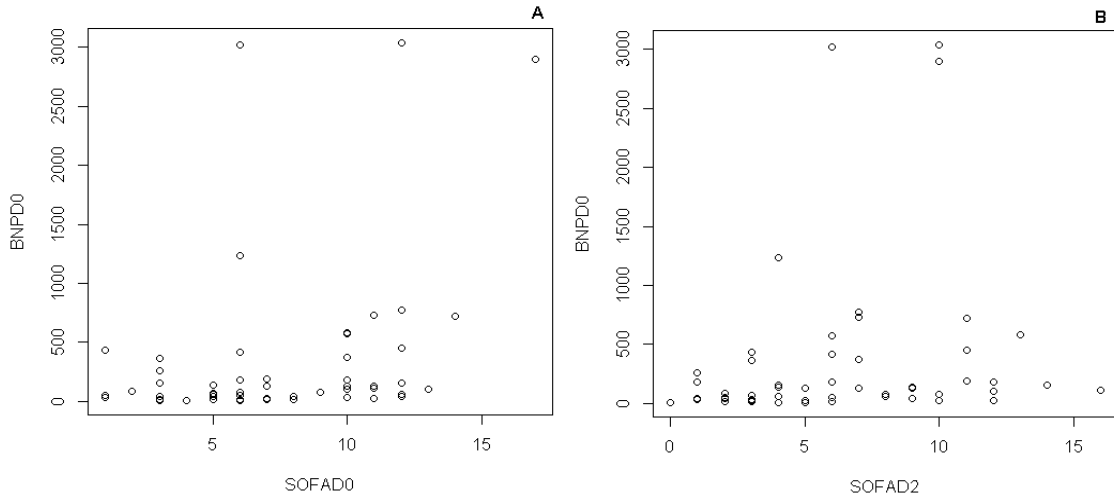
A: subgrupo dos pacientes clínicos (Spearman: $r = -0.056$, $p = 0,765$); B: subgrupo dos pacientes em pós-operatório (Spearman: $r = 0.044$, $p = 0,825$).

6.4 BNP e escores prognósticos

O teste de Spearman entre o BNP coletado no D0 e o SOFA estimado para esse mesmo dia apresentou correlação positiva, de fraca associação, porém de maneira significativa ($r = 0.296$, $p = 0,025$). Resultado similar foi observado entre o BNP do D0 e o SOFA calculado do D2 ($r = 0.381$, $p = 0,003$) – Figura 8.

Sobre a correlação entre os níveis séricos de BNP mensurado em ambos os dias de coleta (D0 e D2) e o escore APACHE II, houve correlação positiva de fraca associação (BNP D0: $r = 0.232$, $p = 0,082$; e BNP D2: $r = 0.179$, $p = 0,181$) – Figura 9.

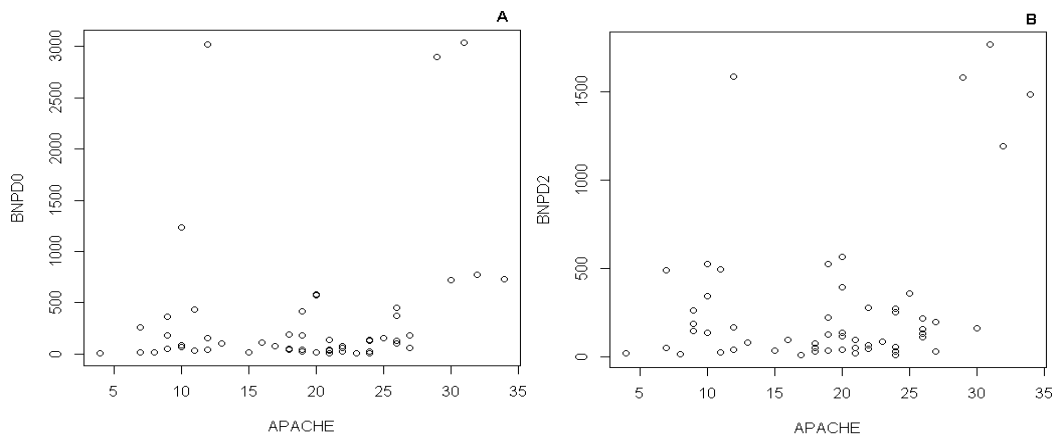
Figura 8. Correlação de Spearman entre os níveis de BNP D0 e escore SOFA D0 (A) e níveis de BNP D0 e escore SOFA D2 (B).



BNP D0: peptídeo natriurético atrial coletado no dia da inclusão do paciente (D0); SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*; D2: dia subsequente à D1 (coleta do segundo BNP).

Spearman (A): $r = 0.296$, $p = 0,025$; Spearman (B): $r = 0.381$, $p = 0,003$.

Figura 9. Correlação de Spearman entre os níveis de BNP D0 e escore APACHE II (A) e BNP D2 e APACHE II (B).



BNPD0: peptídeo natriurético atrial coletado no dia da inclusão do paciente (D0); APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; D2: dia subsequente à D1 (coleta do segundo BNP).

Spearman (A): $r = 0.232$, $p = 0,082$; Spearman (B): $r = 0.179$, $p = 0,181$.

7. DISCUSSÃO

O presente trabalho objetivou avaliar se a variação do BNP mensurada no início da internação em UTI apresentava correlação positiva com o balanço hídrico acumulado nesse período. Os resultados não apontaram correlação entre essas variáveis, incluindo a análise do BNP mensurado apenas no D0 com o BHA. Apesar disso, observou-se um maior tempo de permanência em UTI naqueles pacientes com valores mais elevados do BNP do D0 em relação à sua mediana, além de maiores valores de SOFA neste subgrupo. Concomitantemente, as medianas da variação do BNP e do BHA foram maiores nos pacientes que faleceram na UTI, apesar da ausência de significância.

A ausência da correlação entre os valores de BNP e o BHA observada em nossos resultados pode se justificar, pelo menos em parte, pela característica heterogênea da amostra. Por exemplo, a maioria dos estudos prévios que demonstraram correlação positiva entre essas variáveis incluíram exclusivamente pacientes sépticos (Zhang et al, 2012, Yamanouchi et al, 2010 e Pirracchio et al, 2008). Na presente pesquisa, quase metade dos pacientes admitidos encontravam-se em pós-operatório imediato, e neste subgrupo, o BHA em 48h foi menor que a mediana de toda a amostra e do subgrupo de pacientes clínicos (Figura 6).

Outro ponto de discussão refere-se à pequena variação ocorrida entre as duas dosagens de BNP, assim como o fato de que as medianas observadas em cada ponto de medida desse marcador terem se mostrado muito inferiores às observadas em estudos prévios. Por exemplo, nas amostras de Zhang et al (2012) e Pirracchio et al (2008) que incluíram apenas pacientes sépticos, os valores das medianas encontrados foram em torno de 600pg/ml e 1300pg/ml, respectivamente, enquanto neste trabalho oscilou em torno de 100pg/ml. Vale destacar que os métodos de dosagem (kits, tecnologia empregada) não variaram entre os estudos.

Apesar de neste estudo os valores dos BH terem apresentado acúmulo nas primeiras 48 horas, estudos observacionais focados na identificação de sobrecarga hídrica em pacientes críticos revelam valores muito superiores ao encontrado, o que pode ter contribuído para os nossos resultados (*ie*, ausência da correlação da sobrecarga hídrica com os valores de BNP). Para efeito de comparação, trabalhos observacionais documentaram valores de BH do primeiro ao terceiro

dia de internação superiores em quase o dobro do valor encontrado nesta pesquisa (CECCONI et al, 2015; SAKR et al, 2017).

Com relação aos escores prognósticos, os nossos resultados apontaram para uma associação positiva entre a elevação do SOFA nas primeiras 48 horas de internação em UTI e maiores valores do BNP dosados à admissão. Estudos prévios sugeriram de maneira mais contundente a aplicabilidade do BNP como marcador prognóstico em cenários de pacientes críticos, também quando dosado no início da internação, em especial nos pacientes sépticos (WANG et al, 2012; SINGH, H. et al, 2017).

Alguns aspectos podem ser mencionados como pontos fortes deste estudo. Primeiro, o cálculo amostral calculado para responder à pergunta principal da pesquisa foi atingindo, o que aumentada a precisão dos resultados obtidos. Além disso, os principais fatores de interferência no valor sérico do BNP, como insuficiência cardíaca descompensada e disfunção renal fizeram parte dos critérios de não elegibilidade, reduzindo o viés de seleção.

Esta pesquisa apresenta algumas limitações que devem ser apontadas. A estimativa do balanço hídrico previamente à coleta do primeiro biomarcador não apresenta registros em prontuário; além disso, devido a anotação desses dados referentes ao BH ser feita em formulário preenchido à mão, sem obrigatoriedade de anexo ao prontuário, os registros sequenciais (*ie*, a partir do terceiro dia) foram perdidos em mais de 60% dos pacientes incluídos, inviabilizando a análise de correlação do BNP com o BHA ao longo de mais dias de internação. Apesar disso, o intervalo de tempo estipulado para a coleta do BNP no D0 e D2 justificou-se pelo piora do desfecho ter sido bem documentada em estudos prévios quando o BH se encontra acumulado a partir de 72 horas de internação (SAKR, P. et al, 2017). Assim, a nossa hipótese foi a de que predizer esse desfecho antes de decorrido esse tempo (72h) possibilitaria maior vigilância para a sobrecarga hídrica e daria oportunidade para intervenções mais precoces.

8. CONCLUSÃO / PERSPECTIVAS

Este trabalho não evidenciou a correlação entre a variação do BNP dosado nas primeiras 48 horas de internação de pacientes críticos com o BHA nesse intervalo de tempo. No entanto, a observação de um BH ascendente ao longo dos primeiros dias de internação reforça a necessidade de mais pesquisas na área, com objetivo de otimizar a terapia de fluidos, diante do notório impacto negativo do acúmulo hídrico no desfecho de pacientes criticamente enfermos.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARMINDA, L.S., TIBÚRCIO, J.D. Estatística na área da saúde: conceitos, metodologia, aplicações e prática computacional. **Coopmed**, 2011.

BROTFAIN, E., KOYFMAN, L., TOLEDANO, R. Positive fluid balance as a major predictor of clinical outcome of patients with sepsis/septic shock after ICU discharge. **American Journal of Emergency Medicine**. vol. 34, p. 2122-2126, 2016.

CECCONI, M., HOFER, C., TEBOUL, J.L. *et al.* Fluid challenges in intensive care: the FENICE study. **Intensive Care Medicine**. vol. 41, p. 1529-1537, 2015.

COLUCCI, W.S. *et al.* Natriuretic peptide measurement in heart failure. **Uptodate**. 2019

CUNHA, A.R.L e LOBO, S.M.A, 2014. O que ocorre com o balanço hídrico durante e após a reversão do choque séptico? **Rev Bras Ter Intensiva**. vol. 27, p. 10-17, 2015.

GUIMARÃES, H.P., ASSUNÇÃO, M.S.C., CARVALHO, F.B. *et al.* **Manual de Medicina Intensiva**. 1ed. São Paulo: Atheneu, 2014.

IRWIN, R.S.; RIPPE, J.M. **Tratado de Terapia Intensiva**. 6ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Kogan, 2010.

JAMES, K.B. Blood volume and brain natriuretic peptide in congestive heart failure: A pilot study. **American Heart Journal**. vol. 150, 2005.

JOZWIAK, M. *et al.* Extravascular lung water is an independent prognostic factor in patients with acute respiratory distress syndrome. **Critical Care Medicine**. vol 41, p. 472-480, 2013.

KELLUM, J.A. Kidney Disease Improving Global Outcomes Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. **KDIGO**, 2012.

KIRKPATRICK, A.W. *et al.* Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. **Intensive Care Med**. vol. 39, p. 1190–1206, 2013.

MAISEL, A. *et al.* State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. **European Journal of Heart Failure**. vol.10, p. 824-839, 2008.

MALBRAIN M.L.N.G., MARIK, P., WITTERS I. *et al.* Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. **Anaesthesiology Intensive Therapy**. vol. 46, no 5, p. 361–380, 2014.

MARIK, P. E. **Evidence-Based Critical Care**. 3ed. Springer, 2015.

MEKONTSO D.A. *et al.* B-type natriuretic peptide and weaning from mechanical ventilation. **Intensive Care Med**. vol, 32, p.1529-1536, 2006.

MEKONTSO, D.A., PROUST, N., GIROU, E. *et al.* Natriuretic Peptide–driven Fluid Management during Ventilator Weaning. **American Journal of Respiratory Critical Care**. vol. 32, no. 10, p. 1529-1536, 2012.

MONET, X., MARIK, P., TEBOULL JL. *et al.*, Prediction of fluid responsiveness: an update. **Annals of Intensive Care**. vol. 111, no 6, 2016.

OMAR, S. *et al.* Changes in B-type Natriuretic Peptide and Related Hemodynamic Parameters Following a Fluid Challenge in Critically Ill Patients with Severe Sepsis or Septic Shock. **Indian Journal of Critical Care Medicine**. vol. 21, 2017.

O'NEILL, J. O., *et al.* B-type natriuretic peptide levels are not a surrogate marker for invasive hemodynamics during management of patients with severe heart failure. **American Heart Journal**. vol. 149, 2005.

PONIKOWSKI, P., VOORS, A.A., ANKER, S.D., *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. **European Heart Journal**, vol. 37, p.2129-2200, 2016.

ROBERTS E. *et al.* The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review na diagnostic meta-analysis in the acute care setting. **The British Medical Journal**. 2015.

SAKR, P., BIRRI, N. R., KOTFISET, K. *et al.* Higher Fluid Balance Increases the Risk of Death from Sepsis: Results from a Large International Audit. **Critical Care Medicine**. vol. 45, no.3, p. 386-394, 2017.

SCHETTINO G., CARDOSO, L.F., MATTAR, J.J. et al. **Paciente crítico: diagnóstico e tratamento**. 2ed. São Paulo: Manole, 2012.

SINGH, H. et al. B-Type Natriuretic Peptide: A Predictor for Mortality, Intensive Care Unit Length of Stay, and Hospital Length of Stay in Patients With Resolving Sepsis. **Cardiol Res**. vol. 8, p. 271-275, 2017.

VESELY, D.L., 2003. Natriuretic peptides and acute renal failure. **Am J Physiol Renal Physiol**, vol. 285, p.167-177, 2003.

WANG F., YOUPING, W., TANG, L. *et al.* Brain natriuretic peptide for prediction of mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. **Critical Care**. vol. 16, no 74, 2012.

YAMADA, H. et al. Low-dose atrial natriuretic peptide for prevention or treatment of acute kidney injury: a systematic review and metaanalysis. **Critical Care**. vol. 23, 2019.

YAMANOUCHI, S., WANG, F., WUL, Y. *et al.* Blood N-Terminal proBNP as a potencial indicator of cardiac preload in patients with high volume load. **Tohoku J. Exp Medicine**. vol.221, p. 175-180, 2010.

ZHANG, Z., ZHENGGUANG, Z., XUESET, Y. *et al.*, Prognostic value of B-type natriuretic peptide (BNP) and its potential role in guiding fluid therapy in critically ill septic patients. **Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine**. vol. 20, no 86, 2012.