



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto  
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

---

**Jamil Alli Murad Junior**

**Peptídeo Natriurético Tipo B como Preditor  
de Mortalidade em Cirurgia Cardíaca**

**São José do Rio Preto**

**2015**

**Jamil Alli Murad Junior**

**Peptídeo Natriurético Tipo B como Preditor  
de Mortalidade em Cirurgia Cardíaca**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina de São José do Rio Preto para  
obtenção do Título de Mestre no Programa  
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Eixo Temático: Medicina Interna.

**Orientador(a):** Prof<sup>o</sup>. Dr<sup>o</sup>. Moacir Fernandes de Godoy

**São José do Rio Preto**

**2015**

## **Ficha Catalográfica**

Murad Junior, Jamil Alli

Peptídeo Natriurético Tipo B como Preditor de Mortalidade em  
Cirurgia Cardíaca/ Jamil Alli Murad Junior.

São José do Rio Preto, 2015

39 p.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio  
Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina Interna

Orientador: Prof<sup>o</sup>. Dr<sup>o</sup>. Moacir Fernandes de Godoy

1. Peptídeos Natriuréticos; 2. Procedimentos Cirúrgicos  
Cardiovasculares; 3. Mortalidade Hospitalar.

**Jamil Ali Murad Junior**

**Peptídeo Natriurético Tipo B como Preditor  
de Mortalidade em Cirurgia Cardíaca**

**BANCA EXAMINADORA**

**DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE  
MESTRE**

**Presidente e Orientador: Profº. Drº. Moacir Fernandes de  
Godoy**

**1º Examinador: Profº. Drº. Edmo Atique Gabriel**

**2º Examinador: Profº. Drº. Emerson Quintino de Lima**

**Suplentes:**

**Profa. Dra. Tatiana Assad Domingos Theodoropoulos**

**Profº. Drº. João Carlos Ferreira Leal**

**São José do Rio Preto, 11/12/2015.**

## SUMÁRIO

Dedicatória.....	i
Agradecimentos.....	ii
Epígrafe.....	iv
Lista de Figuras.....	v
Lista de Tabelas e Quadros.....	vi
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	vii
Resumo.....	viii
Abstract.....	ix
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
1.1 O peptídeo natriurético tipo B (BNP).....	3
1.2 Estrutura bioquímica e mecanismo de secreção do BNP.....	5
1.3 Receptores dos peptídeos natriuréticos e o <i>clearance</i> de BNP	9
1.4 As ações do BNP.....	11
1.5 Avaliação de risco em cirurgia cardíaca .....	12
1.6 O peptídeo natriurético tipo B pré-operatório como biomarcador em cirurgia cardíaca .....	14
1.7 Objetivos .....	16
<b>2. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....</b>	<b>17</b>
2.1 Estatística.....	19

<b>3. RESULTADOS.....</b>	<b>20</b>
3.1 Características de base dos pacientes.....	21
3.2 Mortalidade por todas as causas em 30 dias de pós-operatório.....	21
<b>4. DISCUSSÃO.....</b>	<b>26</b>
<b>5. CONCLUSÕES.....</b>	<b>30</b>
<b>6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>32</b>

Dedico este trabalho

Aos meus pais, *Silvia* e *Jamil*, à minha irmã *Joana* e à minha esposa *Liscarla*, que sempre me apoiaram e acreditaram em mim. Com especial dedicação à minha mãe, *Silvia Lucia dos Santos Murad*, que procurou durante toda sua vida exemplificar o amor e carinho com as pessoas e a quem sou eternamente grato por ter me dado uma vida. Minha família, muito obrigada pelo seu amor.

A **Deus**, por me oferecer a oportunidade da vida e me suprir de fé e confiança na luta pela evolução e o progresso intelectual e moral.

Ao meu orientador **Dr. Moacir Fernandes de Godoy** pela oportunidade de realizar a pós-graduação, além da paciência e dedicação durante todo o período de produção desta pesquisa.

Ao **Prof. Dr. Maurício de Nassau Machado** pela ajuda prestada durante todas as fases do trabalho e a quem, mui respeitosamente, agradeço por todo o apoio e companheirismo no cotidiano de trabalho na instituição e pela oportunidade que me ofereceu de ingressar no ambiente de trabalho de que fazemos parte.

A todos os **funcionários do setor de ecocardiografia** e da **unidade coronária** onde exerço minhas funções com orgulho e devotamento.

Venho agradecer, em especial, ao **Prof. Dr. Paulo Roberto Pavarino** e ao **Prof. Msc. Hélio Augusto dos Reis Corbucci** pelos ensinamentos e ajuda prestados na área de imagem cardiovascular e ecocardiografia. Sobretudo, pela ajuda nos momentos difíceis dessa nossa jornada.

À **Prof. Dra. Lilia Nigro Maia** que apoiou esta pesquisa desde o seu início e colaborou com muito apoio o meu ingresso na pós-graduação, além de fornecer as bases críticas da pesquisa dentro da cardiologia em nossa instituição. É, sem dúvida, uma das principais personagens a fomentar o desenvolvimento da pesquisa clínica e a melhoria dos cuidados clínicos e cirúrgicos aos pacientes em nossa instituição.



Ao *Dr. Marcelo Arruda Nakazone* que colaborou em todas as fases desse trabalho e pelo seu empenho no desenvolvimento científico de nossa instituição.

À *equipe da cirurgia cardíaca* que com muita dedicação e competência realizou as cirurgias que tornaram possível esta pesquisa.

Ao *Departamento de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular* da FAMERP que contribui para a melhoria dos procedimentos cardiovasculares oferecidos pela instituição.

À *Diretoria* atual da FUNFARME que promove um avanço tecnológico sem precedentes na história da instituição com melhorias evidentes no diagnóstico e terapêutica das doenças cardiovasculares.

À *minha família*, expressa nas pessoas de minha irmã *Joana Maria Murad*, pai *Jamil Alli Murad* e esposa *Liscarla Salerno Sanchez* pelo apoio e compreensão durante todas as fases de conclusão deste trabalho.

À *Silvia Lucia dos Santos Murad*, minha mãe, que não mais entre nós, é a quem agradeço pela oportunidade de mais uma realização em minha vida. Minha inspiração moral e ética em vida, estará em meu coração por toda a eternidade.

A *todos* que de alguma maneira contribuíram até a finalização desta pesquisa.

*“Conhece te a ti mesmo e conhecerás o universo e  
os deuses”*

(Santuário de Delfos – Sócrates).

*“A natureza é a arte de Deus”*

(Dante Alighieri)

---

<b>Figura 1.</b>	Foto por microscopia eletrônica de célula miocárdica atrial de rato demonstrando os grânulos estocados em seu citoplasma .....	3
<b>Figura 2.</b>	Resultados do experimento de Bold AJ et al .....	4
<b>Figura 3.</b>	Síntese e precursores de BNP.....	6
<b>Figura 4.</b>	Diagrama descrevendo a via de síntese e secreção do BNP pelo miócito ventricular .....	6
<b>Figura 5.</b>	Ilustração dos mecanismos envolvidos no estímulo para síntese e secreção do BNP pelos miócitos ventriculares.....	8
<b>Figura 6.</b>	Estrutura bioquímica do BNP.....	9
<b>Figura 7.</b>	Peptídeo natriurético tipo B (BNP) e seus receptores com seus mecanismos de depuração.....	10
<b>Figura 8.</b>	Curva ROC ("Receiver Operating Characteristic") relacionando a concentração sérica pré-operatória de BNP e mortalidade por todas as causas.....	22
<b>Figura 9.</b>	Curva de Kaplan-Meier com a estimativa de sobrevivência em 30 dias de pós-operatório.....	25

---

*Lista de Tabelas e Quadros*

<b>Tabela 1.</b>	Estudos envolvendo peptídeos natriuréticos pré-operatórios e mortalidade em cirurgia cardíaca.....	15
<b>Tabela 2.</b>	Características de Base dos pacientes incluídos no estudo (n=488).....	23
<b>Tabela 3.</b>	Análise uni e multivariada das variáveis do estudo em relação à mortalidade.....	24

---

*Lista de Símbolos e Abreviaturas*

---

$<$	Menor
$>$	Maior
$\leq$	Menor ou Igual
%	Porcentagem
<i>ANP</i>	Peptídeo Natriurético tipo A
<i>ANP-A</i>	Receptor do Peptídeo natriurético tipo A
<i>ANP-B</i>	Receptor do Peptídeo natriurético tipo B
<i>ANP-C</i>	Receptor do Peptídeo natriurético tipo C
<i>AUC</i>	Área Under Curve
<i>BNP</i>	Peptídeo Natriurético Cerebral Tipo B
<i>CABG</i>	Coronary Artery Bypass Graft - Cirurgia de Revascularização do Miocárdio.
<i>CNP</i>	Peptídeo Natriurético tipo C
<i>IC</i>	Intervalo de Confiança
<i>PNB</i>	Peptídeo Natriurético tipo B
<i>ROC</i>	Receiver Operating Characteristic

**Introdução.** Na última década, tornou-se crescente o interesse na utilização dos níveis de peptídeo natriurético tipo B (BNP) como instrumento de estratificação de risco em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. **Objetivos.** Avaliar se a concentração sérica pré-operatória de BNP é preditora de mortalidade intra-hospitalar em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. **Métodos.** Foram avaliados 488 pacientes consecutivamente submetidos à cirurgia cardíaca valvar ou a cirurgia de revascularização do miocárdio no período de janeiro de 2009 a julho de 2012. Estes foram seguidos, prospectivamente, por 30 dias de pós-operatório. **Resultados.** Em nossa casuística, a mortalidade geral foi igual a 9.6% e 52% dos pacientes foram submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio. Análise de curva ROC ("Receiver Operating Characteristic") encontrou o valor de corte ótimo de BNP igual a 382 pg/mL para mortalidade geral (AUC = 0.73, IC95% = 0.66 a 0.81, P < 0.001). Análise multivariada mostrou que o valor de BNP > 382 pg/mL (P = 0,033, HR = 2,05, IC 95% = 1,06 a 3,98) foi preditor independente de mortalidade geral em 30 dias de pós-operatório. **Conclusão.** A concentração sérica pré-operatória do BNP é um preditor independente de mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia valvar ou de revascularização do miocárdio.

**Palavras chave:** 1. Peptídeos Natriuréticos; 2. Procedimentos Cirúrgicos Cardiovasculares; 3. Mortalidade Hospitalar.

**Introduction.** In the last decade, the interest in the use of B type Natriuretic Peptide (BNP) levels as a risk stratification tool in patients undergoing cardiac surgery has increased. **Objective.** We evaluate whether the preoperative serum concentration of BNP is a predictor of in-hospital mortality in patients undergoing cardiac surgery. **Methods.** We evaluated 488 consecutive patients undergoing cardiac valve surgery or coronary artery bypass grafting from January 2009 to July 2012. These were followed prospectively for 30 days postoperatively. **Results.** In our series, the overall mortality rate was equal to 9.6 %, ROC analysis ("Receiver Operating Characteristic") curve found the optimal cutoff value of BNP equal to 382 pg / mL for overall mortality (AUC = 0.73, 95% CI = 0.66 to 0.81, P < 0.001). Multivariate analysis showed that the value of BNP > 382 pg / mL ( P = 0.033 , HR = 2.05, 95% CI = 1.06 to 3.98 ) was an independent predictor of overall mortality in 30 days postoperatively. **Conclusion.** The operative serum concentration of BNP is an independent predictor of mortality in patients undergoing valve surgery or CABG.

**Keywords:** 1. Natriuretic Peptides; 2. Cardiovascular Surgical Procedures; 3. Hospital Mortality.

## 1. INTRODUÇÃO

---



## 1. INTRODUÇÃO

Desde a sua descoberta há aproximadamente 30 anos, os peptídeos natriuréticos foram descritos como importantes fatores na regulação do volume intravascular e na hemostasia cardiovascular, sendo fundamentais para o estabelecimento de um novo campo denominado endocrinologia cardiovascular.<sup>(1-3)</sup> A sua aplicação ao diagnóstico e tratamento de doenças cardiovasculares é, atualmente, um importante tema de pesquisa médica.

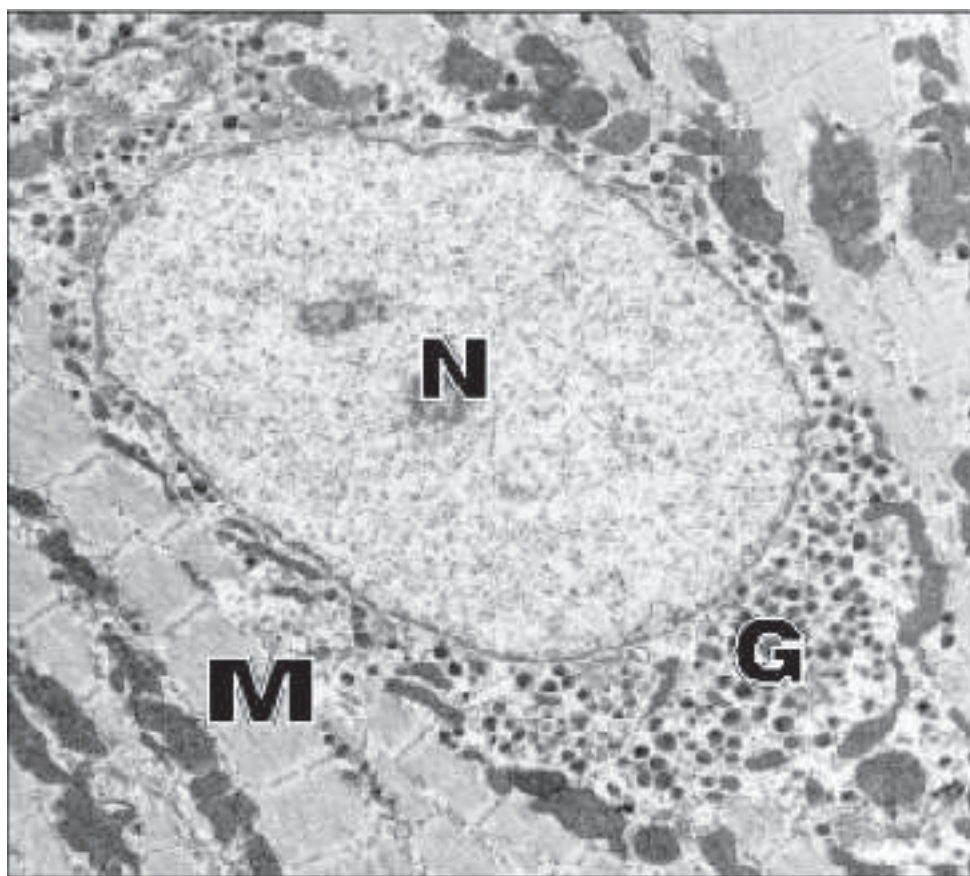
Na última década, tornou-se crescente o interesse na utilização dos níveis de BNP como instrumento de estratificação de risco em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.<sup>(4-6)</sup> Neste cenário clínico, sistemas de escore de risco são amplamente validados e utilizados como métodos padrão-ouro de avaliação. Entretanto, esses sistemas demonstraram-se complexos com acurácia limitada para algumas coortes de pacientes.<sup>(7-8)</sup>

Consequentemente, variáveis capazes de estratificar risco e predizer maior taxa de mortalidade em cirurgia cardíaca estão sendo investigadas.

A concentração sérica de BNP é um parâmetro de avaliação prognóstica validado em diversas situações clínicas, além de possuir custo reduzido, fácil execução, ampla disponibilidade e boa reprodutibilidade.<sup>(9-11)</sup> Até o momento, poucos estudos avaliaram a concentração sérica do BNP pré-operatório como preditor de mortalidade em 30 dias de pós-operatório em cirurgia cardíaca, e em sua maioria, apresentaram amostras heterogêneas de tamanho reduzido impossibilitando avaliação consistente em relação à mortalidade.<sup>(4-6)</sup> Desse modo, são necessários estudos adicionais avaliando o BNP e mortalidade em cirurgia cardíaca.

### 1.1 O Peptídeo natriurético tipo B

Em 1956, após os primeiros estudos utilizando microscópio eletrônico foi descrita a presença de grânulos no interior de células miocárdicas atriais cardíacas, o que caracterizou o primeiro indício da possível secreção hormonal pelo miócito cardíaco (figura 1).<sup>(12)</sup>



*Figura 1.* Foto por microscopia eletrônica de célula miocárdica atrial de rato demonstrando os grânulos estocados em seu citoplasma (N – núcleo, M – miofibrila e G – grânulos) foto de Kisch et al.<sup>(12)</sup>

Em 1979, **Bold**<sup>(13)</sup> em seus estudos sobre as granulações presentes em células miocárdicas atriais conseguiu demonstrar que a quantidade de grânulos variava de acordo com a volemia dos animais em estudo. O mesmo autor então propôs um estudo

experimental publicado em 1981, que elegantemente descreveu a rápida e potente resposta natriurética associada a queda da pressão arterial sistêmica (figura 2) obtida por meio da injeção intravenosa de tecido miocárdio atrial em ratos. Desse modo, foi descoberto o importante papel do coração na homeostasia do volume intravascular.<sup>(13-14)</sup>

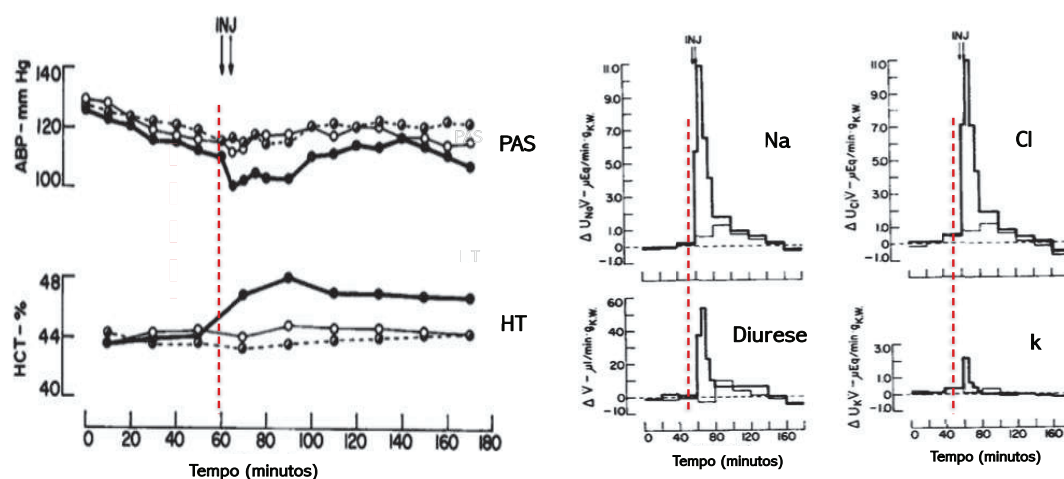


Figura 2. Resultados do experimento de Bold AJ et al.<sup>(14)</sup> demonstrando a queda da pressão arterial sistêmica (PAS), elevação de hematócrito (HT) e rápida e potente resposta diurética e natriurética após a infusão de extrato de miocárdio atrial em ratos ( linha tracejada – controle, linha contínua delgada – extrato de miocárdio ventricular e linha contínua espessa – extrato de miocárdio atrial, Na – sódio urinário, Cl – cloro urinário, K – potássio urinário).

Após a descoberta de Bold AJ et al, diversos grupos de pesquisadores buscaram isolar a substância que possuía efeito natriurético. Os primeiros esforços culminaram com a descoberta de um ensaio de atividade em que foi demonstrado que a fração da proteína com atividade natriurética se correlacionou com o relaxamento das células musculares lisas do intestino e dos vasos sanguíneos. Utilizando-se deste ensaio, a

posterior purificação e caracterização do fator por vários grupos em todo o mundo levaram à descoberta do fator natriurético atrial (ANP), o primeiro fator natriurético a ser descoberto no mundo.<sup>(15-16)</sup>

Posteriormente, os demais membros da família dos peptídeos natriuréticos foram isolados e nomeados como peptídeo natriurético cerebral (BNP) e peptídeo natriurético tipo C (CNP). Apesar de o BNP ter sido isolado pela primeira vez em cérebro de suínos, sua produção se faz predominantemente no miocárdio ventricular. O ANP e BNP foram, respectivamente, renomeados como peptídeo natriurético tipo A e tipo B, para melhor descrever a origem miocárdica do BNP. O ANP e BNP são, respectivamente, produzidos nos átrios e ventrículos e são denominados peptídeos natriuréticos cardíacos. Por outro lado, o CNP é expresso principalmente no sistema nervoso e sistema vascular e está envolvido principalmente na regulação neural, assim como no controle vascular, embora o seu papel é ainda pouco claro.<sup>(17-18)</sup>

### **1.2 Estrutura bioquímica e mecanismo de secreção do BNP.**

Em humanos, os genes do ANP e BNP estão localizados no cromossomo 1 e o gene CNP está localizado no cromossomo 2. O gene do peptídeo natriurético tipo B produz um RNA mensageiro que codifica uma proteína precursora denominada pré-proBNP<sub>134</sub> (134 aminoácidos), que após perda do peptídeo de sinalização de 26 aminoácidos se converte em proBNP<sub>108</sub> (108 aminoácidos). O proBNP é clivado em uma fração inativa e outra ativa, respectivamente, denominadas NT-proBNP<sub>76</sub> (76 aminoácidos) e BNP<sub>32</sub> (32 aminoácidos) (figura 3 e 4).<sup>(19)</sup>

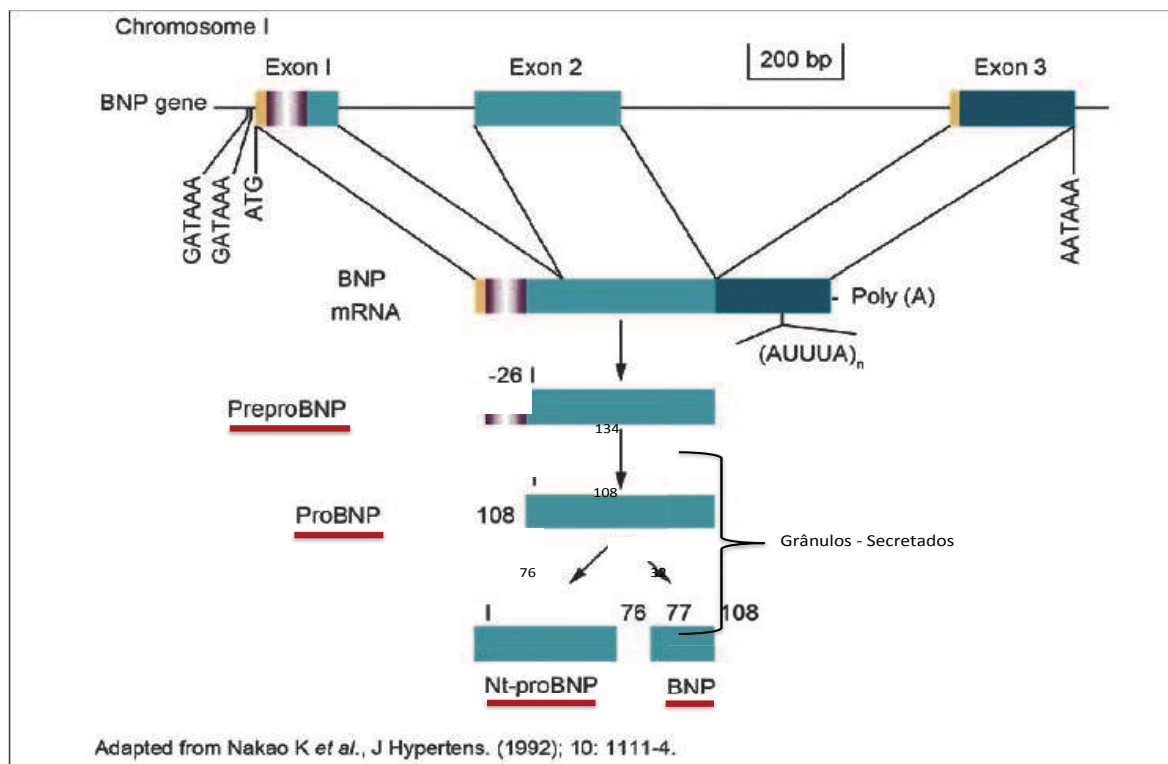


Figura 3. Síntese de BNP a partir do cromossomo 1 (Adaptado de Nakao K et al. 1991).<sup>(20)</sup>

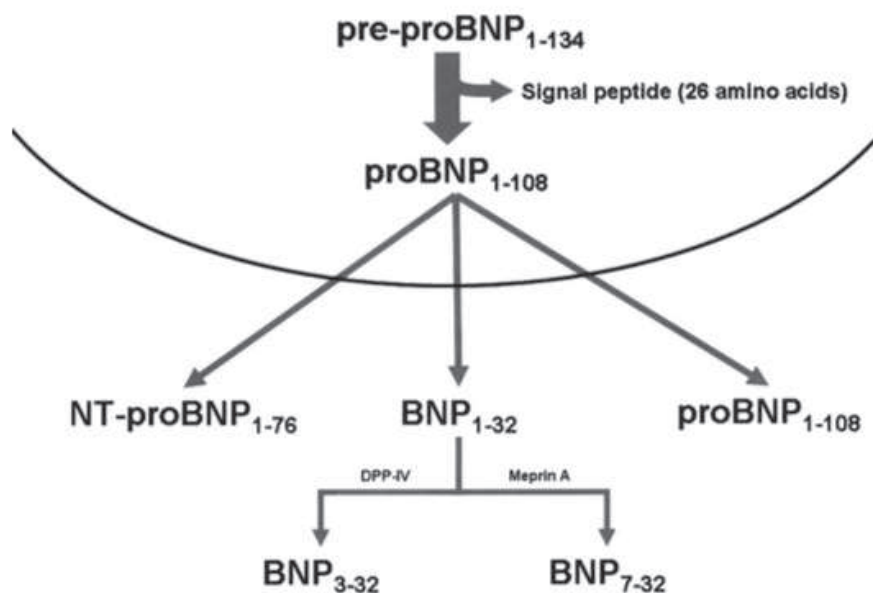


Figura 4. Diagrama descrevendo a via de síntese e secreção do BNP pelo miócito ventricular (Adaptado de Martinez-Rumayor A, et al. 2008).<sup>(19)</sup>

O BNP<sub>32</sub>, assim como o NT-proBNP<sub>76</sub> e o proBNP<sub>108</sub>, são sintetizados no miócito ventricular e secretados para a circulação sanguínea de maneira pulsátil. O local e mecanismo de secreção foram inicialmente demonstrados por Yasue et al em 1994 por meio de um elegante estudo conduzido em pacientes com cardiomiopatia dilatada submetidos a cineangioronariografia. Este trabalho comparou os níveis plasmáticos de BNP e ANP em 4 pontos de coleta diferentes: (1) veia femoral, (2) seio coronário, (3) veia interventricular anterior e (4) arco aórtico entre indivíduos com cardiomiopatia dilatada e com coração normais que foram encaminhados para estudo hemodinâmico. Adicionalmente, os pacientes foram submetidos à cateterização de artéria pulmonar e as variáveis hemodinâmicas foram correlacionadas com os níveis plasmáticos de BNP.

Este estudo demonstrou que o miocárdio ventricular é o responsável pela secreção de BNP e o mecanismo desencadeante seria o aumento da tensão parietal ventricular com conseqüente distensão das miofibrilas do miócito ventricular.<sup>(21)</sup>

Atualmente, sabe-se que além de estímulos mecânicos captados pelas miofibrilas da célula miocárdica, estímulos hormonais, tais como agonistas beta-adrenérgicos, hormônio tireóideo, endotelina e interleucina 1B são capazes de estimular a síntese e secreção de BNP pelo miócito ventricular.<sup>(19)</sup> Os mecanismos desencadeantes e a via de síntese e secreção de BNP estão didaticamente ilustrados pelas figuras 3, 4 e 5.

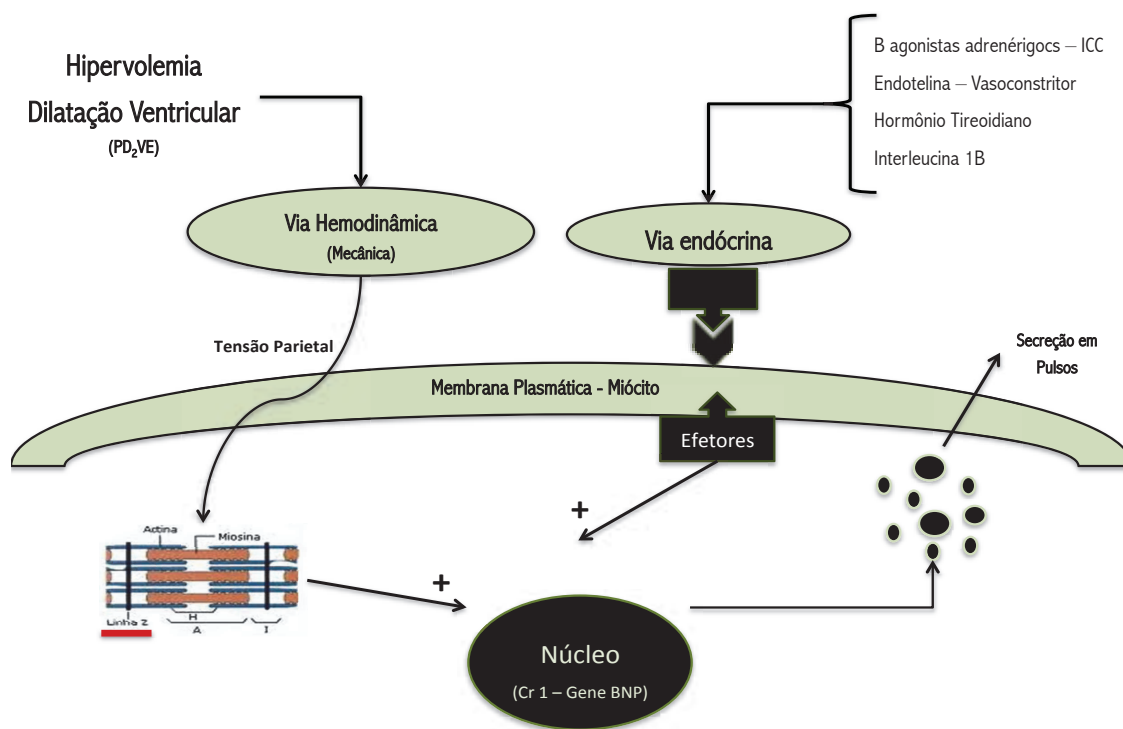


Figura 5. Ilustração dos mecanismos envolvidos no estímulo para síntese e secreção do BNP pelos miócitos ventriculares.

A propriedade comum dos peptídeos natriuréticos é a formação de uma ligação dissulfeto que resulta em uma estrutura anelada. Os 17 aminoácidos na estrutura anelada são altamente conservados, e esta estrutura é necessária para a ligação aos seus receptores. O BNP apresenta duas porções, uma carboxiterminal (6 aminoácidos) que determina a atividade da molécula e uma aminoterminal (9 aminoácidos) (figura 6).<sup>(22-</sup>



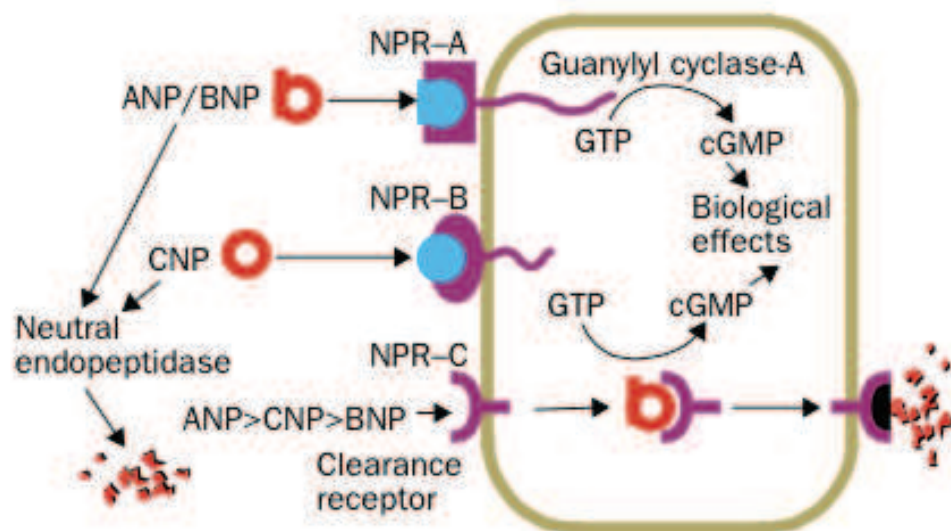
Figura 6. Estrutura bioquímica do BNP (Adaptada de Villacorta Junior H, et al *Arq Br Cardiol* 2006; 85(4): 251-55).<sup>(22)</sup>

### 1.3 Receptores dos peptídeos natriuréticos e o *clearance* de BNP.

Os peptídeos natriuréticos tem sua ação modulada por meio de interação com os seus respectivos receptores. Três receptores foram clonados, os quais são conhecidos como ANP-A, ANP-B e ANP-C. <sup>(23-24)</sup> Os receptores de ANP-A e ANP-B formam tetrâmeros sobre a membrana celular e possuem domínios catalíticos intracelulares tipo quinase e guanilato ciclase, e estão assim envolvidos na cascata de sinalização dependente de GMPc. Por outro lado, o receptor ANP-C não tem um domínio intracelular. Ambos, o ANP e BNP se vinculam ao receptor ANP-A, sendo que o ANP apresenta maior afinidade que o BNP. Um receptor BNP seletivo ainda não foi encontrado. O CNP mostra uma afinidade elevada para o receptor de ANP-B. Os



domínios de ligação do ANP-A e ANP-B mostram uma homologia significativa e sua ligação ao receptor regula a atividade do domínio catalítico intracelular através de efeitos alostéricos. O receptor de ANP-C está envolvido na depuração dos peptídeos natriuréticos, mas estudos recentes também mostraram que regula as funções celulares através de acoplamento a proteínas G, bem como o sistema adenilato ciclase e AMPc (figura 7).<sup>(25-29)</sup>



*Figura 7.* Peptídeo natriurético tipo B (BNP) e seus receptores com seus mecanismos de depuração. Peptídeo natriurético tipo A (ANP) e o peptídeo natriurético tipo B (BNP) ligam-se ao seu receptor (NPR - A) do tipo guanilato ciclase que medeia os seus efeitos. O ANP e BNP são degradados por meio de dois mecanismos: a ligação com NPR-C e por degradação pela endopeptidase neutra. (Adaptado de Lemos JA, et al. 2003).<sup>(30)</sup>

Os receptores ANP-A e ANP-B diferem na sua expressão e distribuição no organismo, o receptor ANP-A é abundante em grandes vasos sanguíneos, em contraste com o receptor de ANP-B, que é predominante no cérebro. Ambos são comumente

encontrados nas glândulas adrenais e rins. Adicionalmente à depuração pelo receptor ANP-C, os peptídeos natriuréticos são clivados por endopeptidases neutras. Estas enzimas são expressas em vários tecidos e reconhecem a totalidade dos peptídeos natriuréticos, embora tenha uma maior afinidade para o CNP do que para ANP ou BNP. O ANP mostra uma afinidade mais elevada do que o BNP tanto para o receptor de ANP-C e a endopeptidase neutra. O receptor ANP-C e a endopeptidase neutra contribuem de forma combinada para o clareamento das peptídeos natriuréticos (figura 7).<sup>(27-29)</sup>

#### **1.4 Ações do BNP**

O BNP exerce efeitos periféricos e centrais. Seus efeitos periféricos incluem natriurese, vasodilatação, inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, e os efeitos antimitóticos na superfície endotelial, músculo liso e células do miocárdio. Os efeitos centrais incluem a inibição da sede, do apetite para sal, e do hormônio antidiurético e adrenocorticotrófico.<sup>(29)</sup> Hormônios, tais como a endotelina, a vasopressina e as catecolaminas estimulam a secreção de BNP, e juntamente com o sistema renina-angiotensina-aldosterona compreendem uma parte da rede de controle neuro-hormonal do sistema cardiovascular. O BNP, assim como o ANP, é o principal agente antagonista do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Na insuficiência cardíaca, os peptídeos natriuréticos (ANP e BNP) reduzem a pressão capilar pulmonar e a resistência vascular sistêmica e aumentam o volume sistólico, bem como possuem um efeito natriurético e inibem a produção de renina, aldosterona e norepinefrina. O BNP contribui para vasodilatação e natriurese sem ativação adicional de neurohormônios vasoconstritores, assim como com o controle do sistema nervoso simpático, mas esta

vasodilatação é atenuada na insuficiência cardíaca avançada. O BNP mostra efeitos farmacológicos similares, mas não reduz os níveis de norepinefrina.<sup>(31-33)</sup>

### **1.5 Avaliação de risco em cirurgia cardíaca**

A estratificação de risco pré-operatória em cirurgia cardíaca permite estimar o risco operatório a ser enfrentado por determinado paciente diante do procedimento a ser realizado e tem grande importância na análise retrospectiva dos resultados cirúrgicos, permitindo a comparação entre diferentes instituições, assim como entre diferentes cirurgiões individualmente, e favorece um melhor controle de qualidade na prática cirúrgica diária. Para cada fator de risco que é encontrado lhe é atribuído um peso e, então, para ser significativo e relevante a sua presença deve elevar o risco do paciente para o desfecho a ser estudado.<sup>(34)</sup>

Diversos sistemas de escore têm sido desenvolvidos com a finalidade de prever a mortalidade hospitalar na cirurgia cardíaca, sendo pelo menos 19 os utilizados para a estratificação em cirurgias cardíacas abertas. O primeiro modelo de risco amplamente utilizada, a pontuação Parsonnet, foi baseada em uma análise retrospectiva de dados coletados durante a década de 1980. Desde esse período até os dias atuais o perfil dos pacientes foi significativamente influenciado pelos avanços tecnológicos em cardiologia intervencionista, que modificou negativamente o perfil de risco dos pacientes que se apresentam para cirurgia cardíaca. Atualmente, um maior número de pacientes com idade avançada, múltiplas comorbidades e que se apresentam para a reoperação são agora vistos.<sup>(35-36)</sup>

Modelos de risco cardíacos são geralmente comparáveis em relação aos fatores de risco pré-operatórios incluídos. Os sistemas de escore foram projetados para vários

procedimentos cirúrgicos cardíacos e não englobam necessariamente comorbidades, além de que aspectos da progressão e fisiopatologia da doença subjacente não são incluídos no cálculo da risco. No entanto, quando se busca uma maior amplitude de avaliação, o excesso de complexidade dos modelos também recebeu uma série de críticas de fortes defensores do conceito de que "modelos simples, às vezes, superam modelos mais complexos em sua utilidade na prática médica cotidiana...". Porém, quando o problema é complexo, limitação deliberada também se torna ineficiente para expressar a magnitude do problema.<sup>(37)</sup>

O Sistema Europeu para avaliação de risco em cirurgia cardíaca (EuroSCORE) foi utilizado neste trabalho para estratificação de risco pré-operatória. O EuroSCORE começou a ser delineado em 1995, quando informações sobre fatores de risco e mortalidade foram coletados de 19.030 pacientes adultos, submetidos consecutivamente à cirurgia cardíaca em 128 centros de oito países europeus. Foram analisados 68 fatores de risco pré-operatórios e 29 operatórios, os quais poderiam ter influência na mortalidade hospitalar. A relação entre os diversos fatores de risco e os resultados foi estudada estatisticamente por análise univariada e de regressão logística. Isso permitiu identificar 17 fatores de risco reais e, para cada um deles foi atribuído um escore construindo-se, assim, um modelo que permite dividir os pacientes em três grupos de risco: de baixo risco (escore de 0-2), de médio risco (escore de 3-5) e de alto risco (escore > 6).<sup>(38-39)</sup>

Esse modelo de estratificação de risco tem-se mostrado altamente eficiente, mesmo quando aplicado a populações não europeias.<sup>(38-40)</sup>

## **1.6 O peptídeo natriurético tipo B pré-operatório como biomarcador em cirurgia cardíaca.**

A síntese, secreção e depuração do peptídeo natriurético tipo B já se encontram bem descritos na literatura, no entanto, seu papel como biomarcador em diversas situações clínicas necessita de investigações adicionais. Como marcador de prognóstico obteve bons resultados no cenário clínico da insuficiência cardíaca, no entanto, na estratificação de risco em cirurgia cardíaca seus resultados são escassos e ainda permanecem incertos.<sup>(41-44)</sup>

Em recente revisão sistemática da literatura publicada por Litton et al.<sup>(4)</sup> 819 estudos envolvendo o peptídeos natriuréticos pré-operatórios e cirurgia cardíaca foram reconhecidos, no entanto, apenas 4 estudos obtinham resultados avaliáveis em relação a mortalidade perioperatória (Tabela 1). O BNP, NT-próBNP e próBNP apresentaram moderada acurácia em predizer complicações perioperatórias, tais como mortalidade a curto e longo prazo, fibrilação atrial pós-operatória, choque cardiogênico, necessidade de balão intra-aórtico e maior tempo de internação hospitalar. A sua correlação com o EuroSCORE foi moderada ( $r = 0,52 - 0,66$ ) e não foi significativo em análise multivariada de maneira isolada com a mortalidade.<sup>(4)</sup>

Diante desses achados, os autores afirmaram que a associação entre os níveis dos peptídeos natriuréticos pré-operatórios e os resultados adversos após cirurgia cardíaca são extremamente variáveis entre os estudos publicados até o momento. Desse modo, conclui-se que o valor adicional dos peptídeos natriuréticos aos modelos de risco cirúrgicos cardíacos estabelecidos ainda é obscuro, sendo necessária maior investigação neste contexto para que se possa vir a obter algum papel relevante para o BNP como ferramenta de estratificação de risco.