

Govind Pandompatam¹, Kianoush Kashani²,
Saraschandra Vallabhajosyula^{1,3} 

Papel dos peptídeos natriuréticos no controle, nos desfechos e no prognóstico em sepse e choque séptico

The role of natriuretic peptides in the management, outcomes and prognosis of sepsis and septic shock

1. Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Mayo Clinic - Rochester, Minnesota, United States.
2. Division of Nephrology and Hypertension, Department of Medicine, Mayo Clinic - Rochester, Minnesota, United States.
3. Department of Cardiovascular Medicine, Mayo Clinic - Rochester, Minnesota, United States.

RESUMO

A sepse persiste como importante sobrecarga à saúde pública nos Estados Unidos e em todo o mundo. Com o crescente uso de tecnologias laboratoriais, tem se renovado o interesse na utilização de biomarcadores na sepse, para auxiliar em um processo mais preciso e direcionado para tomadas de decisão. Os peptídeos natriuréticos vem sendo cada vez mais reconhecidos por seu papel que vai além da insuficiência cardíaca. Estes peptídeos estão comumente elevados em pacientes críticos que apresentam condições de disfunção cardiopulmonar e podem ter papel na identificação de pacientes com sepse e choque séptico. São poucos os dados disponíveis em relação ao papel destes biomarcadores no diagnóstico, no controle, nos desfechos e no prognóstico de pacientes sépticos. Esta revisão procura descrever o papel dos peptídeos natriuréticos na ressuscitação

volêmica, no diagnóstico de disfunção ventricular, nos desfechos e no prognóstico de pacientes com sepse. Tem sido observado que o peptídeo natriurético tipo B (BNP) e o fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) se associam com disfunção ventricular sistólica e diastólica, tanto esquerda quanto direita, em pacientes com cardiomiopatia séptica. O BNP e o NT-proBNP podem prever a responsividade a volume, e as tendências de medidas seriadas destes peptídeos podem ser importantes na ressuscitação volêmica. Apesar da sugestão de correlação com mortalidade, o papel do BNP nos desfechos de mortalidade e prognóstico, durante a sepse, ainda necessita melhor avaliação.

Descritores: Choque; Choque séptico; Peptídeos natriuréticos; Peptídeo natriurético encefálico; Disfunção ventricular

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 3 de março de 2019
Aceito em 25 de maio de 2019

Autor correspondente:

Saraschandra Vallabhajosyula
Department of Cardiovascular Medicine,
Mayo Clinic
200 First Street SW, Rochester, Minnesota
55905
E-mail: Vallabhajosyula.Saraschandra@mayo.edu

Editor responsável: Gilberto Friedman

DOI: 10.5935/0103-507X.20190060

INTRODUÇÃO

A sepse persiste como importante causa de morbidade e mortalidade, tanto na unidade de terapia intensiva (UTI), quanto fora dela, sendo responsável, anualmente, por despesas com saúde de cerca de US\$17 bilhões.⁽¹⁻⁵⁾ Apesar das importantes melhorias relacionadas ao diagnóstico e ao tratamento da sepse, essa condição persiste como entidade clínica desafiadora, tendo em vista sua variada etiologia e as diferentes maneiras como o quadro clínico se apresenta.^(3,6-14) Com o desenvolvimento de tecnologia laboratorial sensível, tem havido renovado interesse na utilização de biomarcadores para tratamento focalizado da sepse. Até aqui, nos últimos anos, já se estudaram 178 biomarcadores em pacientes sépticos, sendo a proteína C-reativa e a procalcitonina os mais comumente utilizados na prática clínica.⁽⁷⁾ Embora estes biomarcadores possam ajudar no diagnóstico,



na determinação da severidade e no prognóstico em sepse, sua especificidade e as implicações prognósticas têm sido descritas com grande variabilidade.^(15,16) Previamente, já se avaliaram, nestes pacientes, biomarcadores cardíacos, com o fim de ajudar no prognóstico e no diagnóstico de lesão e/ou disfunção miocárdica.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ As troponinas cardíacas T e I demonstraram forte correlação entre a severidade da sepse e os desfechos e prognóstico.^(18,20) Entretanto, o papel de peptídeos natriuréticos comumente utilizados, ou seja, do peptídeo natriurético tipo B (BNP) e do fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP), ainda não foi profundamente estudado.⁽²¹⁾

Este estudo buscou avaliar a literatura existente sobre o papel de BNP/NT-proBNP no diagnóstico e no controle da sepse, com ou sem concomitante cardiomiopatia séptica. Prévia revisões a este respeito se focalizaram nos desfechos e no prognóstico na sepse;⁽²²⁾ contudo, há poucas conclusões a respeito de sua correlação com a função ventricular. Utilizando-se uma estratégia de busca na literatura abrangente, esta revisão identificou todos os estudos pertinentes à avaliação do papel do BNP e NT-proBNP em pacientes com sepse. Especificamente, revisamos estudos em seres humanos adultos e os organizamos em estilo narrativo, para descrever o papel dos peptídeos natriuréticos na cardiomiopatia séptica, na ressuscitação volêmica, nos desfechos e no prognóstico de pacientes sépticos.

BIOQUÍMICA E FISIOPATOLOGIA

O BNP foi primeiramente isolado a partir do cérebro do porco, porém, subsequentemente, identificou-se que é secretado pelas células miocárdicas ventriculares humanas.⁽²³⁾ As meias-vidas de BNP e NT-proBNP no plasma são, respectivamente, de 22 e 120 minutos.⁽²⁴⁾ Estes peptídeos natriuréticos são predominantemente liberados em resposta à sobrecarga de volume e estiramento de miócitos.⁽²⁵⁾ A eliminação do BNP ocorre por meio de diversas vias, inclusive o receptor de peptídeo natriurético C, que remove peptídeos da circulação por meio de internalização mediada por receptor e degradação, e menos por endopeptidases neutras, via fígado, pulmões e rins, em sua forma ativa, enquanto o NT-proBNP é exclusivamente excretado pelos rins.⁽²⁶⁻²⁹⁾ A liberação de BNP e NT-proBNP na sepse é estimulada por múltiplos fatores (Figura 1). O estiramento miocítico, com disfunção ventricular e moléculas pró-inflamatórias, como lipossacárides, interleucina 1, proteína C-reativa e cardiotropina 1, promove a expressão do gene de BNP e a liberação em pacientes com sepse.⁽³⁰⁻³²⁾ Além disto, a insuficiência renal concomitante e os processos de tratamento, como infusões

de catecolaminas e ressuscitação volumétrica, levam a uma elevação dos níveis de BNP e NT-proBNP.^(33,34) Além do processo séptico primário, frequentemente patologias pulmonares e intervenções, como síndrome de angústia respiratória do adulto, doença pulmonar obstrutiva crônica e ventilação mecânica, influenciam nos níveis de BNP nesta população.^(33,35) Juntamente do aumento da produção/secreção de BNP, a sepse altera a depuração de BNP devido à falência renal e outros mecanismos.^(34,36)

PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS E CARDIOMIOPATIA SÉPTICA

Disfunção sistólica ventricular esquerda

A disfunção ventricular esquerda é observada de forma variável em 20-50% dos pacientes sépticos, o que é provavelmente devido a diferenças referentes ao momento da realização da ecocardiografia e à severidade da sepse entre esses pacientes.⁽³⁷⁻³⁹⁾ Múltiplos estudos demonstraram redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) na sepse, embora recente metanálise não tenha demonstrado qualquer correlação entre a função sistólica ventricular esquerda e as dimensões do ventrículo esquerdo com mortalidade nesta população.⁽⁴⁰⁾ A ecocardiografia formal demanda aquisição e interpretação por especialista, o que limita sua possibilidade de generalização, de forma que um biomarcador para detecção precoce de disfunção ventricular esquerda poderia ser valioso na avaliação da disfunção cardíaca na sepse.

Charpentier et al. foram os primeiros a correlacionar BNP e disfunção ventricular esquerda em pacientes sépticos, demonstrando que pacientes com mudança fracionada de área ventricular esquerda inferior a 50% e maior diâmetro diastólico final de ventrículo esquerdo no dia dois após a admissão tiveram níveis mais altos de BNP do que aqueles com mudança fracionada de área ventricular esquerda normal.⁽³⁰⁾ Klouche et al. corroboraram este achado nos dias três e quatro após a admissão, e pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda tiveram valores de BNP significativamente mais altos.⁽⁴¹⁾ Em uma coorte de pacientes oncológicos com sepse, o BNP no dia dois teve correlação com pacientes que desenvolveram disfunção sistólica ventricular esquerda detectada pela ecocardiografia.⁽⁴²⁾ Em contraste com esses estudos que avaliaram mensurações únicas, Post et al. avaliaram as tendências de medidas seriadas do BNP e demonstraram correlação inversa entre BNP e disfunção sistólica ventricular esquerda em pacientes com choque séptico.⁽³¹⁾ Apesar destas correlações, é importante observar que a FEVE derivada da

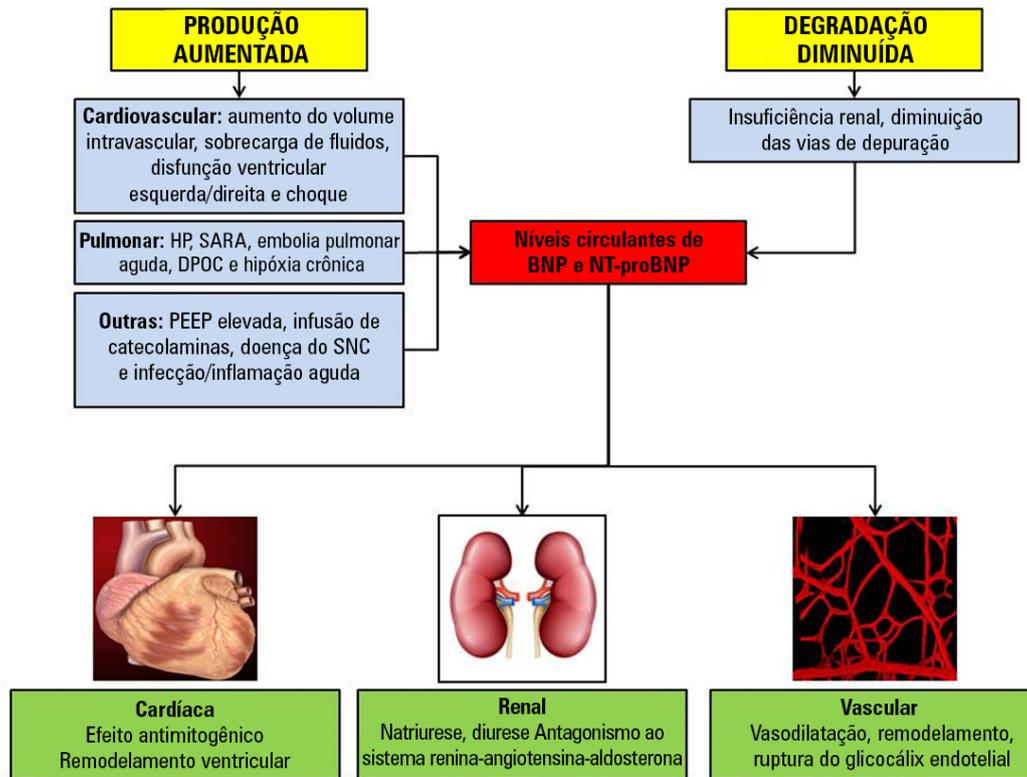


Figura 1 - Mecanismos de liberação e ação dos peptídeos natriuréticos. HP - hipertensão pulmonar; SARA - síndrome de angústia respiratória do adulto; DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica; BNP - peptídeo natriurético tipo B; NT-proBNP - fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; PEEP - pressão positiva expiratória final; SNC - sistema nervoso central.

ecocardiografia na sepse deve ser interpretada com cautela, já que é função de pré-carga, pós-carga e contratilidade miocárdica, e todas elas variam nos pacientes sépticos.⁽⁴³⁾ O índice sistólico de trabalho ventricular esquerdo, um parâmetro derivado de dados captados por cateter em artéria pulmonar, pode ser parâmetro menos dependente da contratilidade ventricular esquerda, tendo sido demonstrado que é indicativo de disfunção miocárdica no choque séptico.^(44,45) Os dados atuais são limitados devido à diminuição do uso de cateteres em artéria pulmonar.^(46,47)

Outros autores demonstraram que os níveis de BNP estão elevados na sepse grave e no choque séptico, independentemente da presença ou da ausência de disfunção ventricular esquerda.⁽⁴⁸⁾ Papanakolou et al. demonstraram que a FEVE não foi preditor independente de elevação de BNP em pacientes com sepse; antes, a severidade da doença pareceu ser o determinante primário da elevação de BNP.⁽⁴⁹⁾ Vários outros autores também demonstraram níveis elevados de BNP em pacientes sépticos, apesar de terem função ventricular esquerda normal.^(32,50)

Em resumo, BNP e NT-proBNP apresentam forte correlação com a função ventricular esquerda. Contudo, a

mensuração da função ventricular esquerda na sepse ainda é um debate em curso,^(51,52) de forma que a capacidade de sua correlação com BNP está sujeita à variabilidade. O uso de modalidades avançadas de imagem, como Doppler tissular, mensuração do estiramento longitudinal global e ecocardiografia pela técnica do rastreamento de pontos (*speckle tracking*), pode ser mais útil para avaliação do papel do estiramento miocárdico nestes pacientes do que os resultados de liberação de BNP.⁽³⁴⁾

Disfunção diastólica ventricular esquerda

A disfunção diastólica ventricular esquerda vem sendo cada vez mais reconhecida na prática moderna e tem se observado prevalência entre 20% - 57% em pacientes sépticos.⁽⁵³⁾ A disfunção diastólica pode, potencialmente, explicar a etiologia da liberação de troponina na sepse;⁽¹⁷⁾ entretanto, não estão ainda disponíveis estudos mecanísticos similares a respeito do papel do BNP na sepse. A elevação das pressões de enchimento na disfunção diastólica ventricular esquerda pode induzir a liberação de BNP, e a literatura prévia demonstrou que os peptídeos natriuréticos são tipicamente mais baixos em pacientes

com FEVE preservada.⁽⁵⁴⁾ Pacientes com disfunção diastólica ventricular esquerda frequentemente têm insuficiência respiratória concomitante e necessitam da utilização de ventilação mecânica, o que resulta em níveis mais altos de liberação de BNP.^(17,35,55,56) Diversos estudos avaliaram a correlação do BNP com a disfunção diastólica em pacientes sépticos, embora tenham incluído números reduzidos de pacientes, e a função diastólica tenha sido principalmente relatada como desfecho acessório.^(57,58) Sturgess et al. demonstraram que a disfunção diastólica é um preditor independente de concentração de BNP em pacientes com choque séptico, e Lin et al. demonstraram que o BNP se correlaciona com a severidade da disfunção diastólica ventricular esquerda em pacientes sépticos.^(57,58) Em contraste, em estudo que avaliou as tendências do BNP em sepse grave e choque séptico, Mclean et al. não revelaram qualquer correlação aparente entre BNP e as velocidades de função diastólica no Doppler tissular ($p = 0,15$).⁽⁴⁸⁾ Com base nos dados atualmente disponíveis, parece que os níveis de BNP e NT-proBNP se correlacionam com a disfunção diastólica. São necessários mais estudos relativos à tendência do BNP na disfunção diastólica durante a sepse, para avaliar seu potencial papel nesta população de pacientes cada vez mais reconhecida, visto que a disfunção diastólica tem demonstrado fortes correlações com os desfechos clínicos.^(17,53)

Disfunção ventricular direita

A disfunção ventricular direita na sepse e no choque séptico ocorre em 30% - 60% da população e se associa com piores desfechos em curto e longo prazo, inclusive mortalidade.^(17,55) Na sepse, além da toxicidade miocárdica direta, aumento do óxido nítrico, síndrome de angústia respiratória do adulto, vasoconstrição pulmonar isquêmica e hipertensão pulmonar contribuem para piora da função do ventrículo direito.^(55,59-61) Foi descrito em outras condições patológicas que BNP e NT-proBNP podem levar à insuficiência ventricular direita aguda, incluindo síndrome de angústia respiratória do adulto, embolia pulmonar e doença pulmonar obstrutiva crônica.^(35,62,63) Contudo, o papel específico do BNP e NT-proBNP na disfunção ventricular direita relacionada à sepse ainda precisa ser esclarecido.^(42,48,49) McLean et al. demonstraram que elevações do BNP em pacientes com sepse grave e choque séptico se correlacionaram com o desempenho sistólico do ventrículo direito de forma mais próxima do que com a FEVE ou diâmetro diastólico final ventricular esquerdo ($r = 0,24$; $p = 0,02$).⁽⁴⁸⁾ Papanikolaou et al. demonstraram que tanto a fração de ejeção ventricular direita quanto a esquerda

se correlacionaram significativamente com valores seriados de BNP, demonstrando a natureza provavelmente interdependente de ambas as câmaras nesta população.^(49,55) O BNP pode desempenhar papel no diagnóstico e no controle da disfunção ventricular direita na sepse durante a fase aguda, que é análogo ao da troponina de alta sensibilidade.⁽¹⁷⁾ É importante mencionar que a disfunção ventricular direita demonstrou correlações mais fortes com os desfechos clínicos após 6 meses e 1 ano, levando-nos a especular um papel das interações cardiopulmonares em longo prazo.^(55,64) Pode haver um fundamento para a tendência de mensurações seriadas de BNP, que seria análogo ao da insuficiência cardíaca congestiva, que persiste como interessante nova via para pesquisa clínica e translacional.⁽⁶⁵⁾ Entretanto, os dados contemporâneos são limitados e inadequados para avaliar a correlação entre disfunção ventricular direita e peptídeos natriuréticos.

TERAPIA COM FLUIDOS E PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS

A ressuscitação volêmica precoce apropriada leva a melhores desfechos na sepse, e isto frequentemente demanda delicado equilíbrio entre ressuscitação insuficiente e sobrecarga de volume.^(66,67) Apenas cerca de 50% dos pacientes sépticos instáveis respondem ao teste com fluidos, e a identificação de pacientes responsivos a volume permanece como desafio importante para os médicos.⁽⁶⁸⁾ Medidas dinâmicas, como variação respiratória da veia cava inferior e alterações no volume sistólico após elevação passiva dos membros inferiores, são mais precisas para identificar os pacientes que terão aumento do débito cardíaco em resposta à administração de fluidos em bólus.⁽⁶⁹⁾

O BNP e o NT-proBNP foram investigados como marcadores de condição de volume e responsividade a fluidos. Em pacientes com insuficiência cardíaca, demonstrou-se que o BNP é marcador útil da condição volumétrica, pré-carga, pressão estimada de enchimento ventricular esquerdo, pressão de oclusão de artéria pulmonar e volume diastólico final.⁽⁷⁰⁻⁷²⁾ Entretanto, estes dados não foram aplicados de forma confiável em pacientes com choque não diferenciado ou sepse (Tabela 1).^(41,46,47,49,73-78) Hartemink et al. demonstraram que um ponto de corte de NT-proBNP de 3.467pg/mL em pacientes sépticos predisse a responsividade a volume com sensibilidade de 90% e especificidade de 71%.⁽⁷⁹⁾ Semelhantemente, Zhang et al. demonstraram correlação entre o delta de BNP em 3 dias e o balanço hídrico em pacientes sépticos ($r = 0,63$; $p < 0,01$).⁽⁸⁰⁾ Em contraste, diversos autores não demonstraram correlação entre BNP e os vários parâmetros de condição volumétrica. Entre pacientes cirúrgicos na UTI, nos

Tabela 1 - Estudos com demonstração de correlações entre peptídeos natriuréticos e pressões de enchimento cardíaco em pacientes críticos

Estudo	BNP/NT-proBNP	Momento	Pressão venosa central	Pressão pulmonar de oclusão capilar
Klouche et al. ⁽⁴¹⁾	BNP	-	r = 0,45; p < 0,0001	-
Witthaut et al. ⁽⁴⁶⁾	BNP	-	Sem correlação	-
Ueda et al. ⁽⁴⁷⁾	BNP	Dia 2	r = 0,744; p < 0,01	r = 0,709; p < 0,01
Papanikolaou et al. ⁽⁴⁹⁾	BNP	Dia 1	Correlacionado com choque séptico	Sem correlação
Turner et al. ⁽⁷⁶⁾	BNP	-	r = 0,12; p = 0,12	-
Rivers et al. ⁽⁷⁷⁾	BNP	12 horas	r = 0,36; p < 0,001	-
Varpula et al. ⁽⁷⁸⁾	NT-proBNP	Admissão	Correlações	Correlacionado

BNP - peptídeo natriurético tipo B; NT-proBNP - fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B.

quais 42% tinham sepse grave e choque séptico, o BNP não se correlacionou com o volume sanguíneo circulante, conforme medido por diluição de radioisótopos (coeficiente de determinação de 0,09; p = 0,45).⁽⁸¹⁾ Pirracchio et al. demonstraram que, apesar de terem BNP acima de 1.000pg/mL, 9 de 11 pacientes com choque séptico continuavam responsivos a volume.⁽³⁶⁾ Sturgess et al. demonstraram fraca correlação entre BNP e alterações no volume sistólico em pacientes com choque séptico (r = -0,3; p = 0,40).⁽⁸²⁾ A partir dos limitados dados existentes, o BNP não parece ser marcador confiável da condição de fluidos ou responsividade em pacientes sépticos. O BNP representa variável estática e é improvável que possa estimar corretamente as condições de pré-carga ventricular direita ou esquerda que passam por adaptações dinâmicas na sepse. Estudos que incorporem um protocolo de controle da administração de fluidos direcionada por BNP podem ajudar a elaborar o papel do BNP na determinação das condições de volume em pacientes com sepse.⁽⁸⁰⁾

PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS E MORTALIDADE

Demonstrou-se que o BNP e o NT-proBNP apresentam correlação variada com a mortalidade em curto prazo (Tabelas 2 e 3).^(30,31,41,42,47,49,57,78,82-90) Em pacientes com sepse e choque séptico, Charpentier et al. foram os primeiros a demonstrarem que BNP acima de 190pg/mL no dia dois após a admissão se associou com risco aumentado em 5,7 vezes de morte (intervalo de confiança de 95% - IC95% 1,8 - 27,5; p = 0,14).⁽³⁰⁾ Brueckmann et al. avaliaram o NT-proBNP, também no dia dois da admissão à UTI, e observaram que nível de NT-proBNP acima de 1.400pg/mL se associou com um risco 3,9 vezes maior de mortalidade (IC95% 1,6 - 9,7).⁽⁸³⁾ Desde estes estudos iniciais, muitos outros investigadores avaliaram a correlação entre BNP e NT-proBNP com mortalidade na sepse em diferentes condições clínicas (Tabelas 2 e 3). Mais recentemente, Khoury et al. demonstraram que o BNP medido na ocasião da admissão se correlaciona fortemente com a mortalidade

hospitalar, aos 90 dias e aos 60 meses.⁽⁸⁷⁾ Com utilização de pontos de corte predeterminados, aumentos seriados nos níveis de BNP se associam com mortalidade em curto prazo mais elevada.⁽⁸⁷⁾ Observaram-se dados similares em pacientes com exacerbações agudas de doença pulmonar obstrutiva crônica, levando à hipótese de que, nestes pacientes, o BNP deve ser utilizado como preditor contínuo do desfecho.⁽³⁵⁾ Estudos em pronto-socorro demonstraram que níveis de peptídeo natriurético mais elevados se associam com mortalidade mais alta.^(88,89) A literatura apresenta variedade de pontos de corte: Perman et al. demonstraram que nível de BNP superior a 48pg/mL se associa com maior mortalidade, enquanto Chen et al. utilizaram ponto de corte de níveis superiores a 113pg/mL.^(88,89) Em sua maioria, os estudos se focalizaram em pacientes de UTI, e diversos deles avaliaram pacientes mecanicamente ventilados. Em pacientes sépticos com ventilação mecânica, a disfunção cardíaca primária frequentemente complica o processo pulmonar, levando a uma elevação de BNP via múltiplos mecanismos, conforme salienta a figura 1.^(34,35,55) Em pacientes mecanicamente ventilados, demonstrou-se que tanto BNP quanto NT-proBNP têm boa correlação com mortalidade, com áreas sob a curva Característica de Operação do Receptor (ASCCOR) de 0,99 e 0,8, respectivamente.^(84,90) Em pacientes oncológicos que desenvolvem sepse, níveis de NP-proBNP superiores a 6.624pg/mL predisseram mortalidade na UTI (ASCCOR 0,87; IC95% 0,77 - 0,97; p < 0,001) no dia dois após admissão à UTI.⁽⁴²⁾ Diversos outros estudos também relataram correlações de BNP com mortalidade, em diferentes momentos de avaliação, durante a permanência no hospital e na UTI.^(41,47,77,78,85,89-91) A maioria dos estudos considerou pacientes já com diagnóstico de síndrome séptica antes da inclusão, e, portanto, os dados atualmente disponíveis são limitados para avaliar a associação entre BNP e os desfechos, antes do início da sepse. Um estudo avaliou pacientes que desenvolveram sepse durante sua permanência na UTI (sepse em evolução) e demonstraram que o BNP

Tabela 2 - Estudos que avaliaram o fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B e mortalidade

Estudo	N	Choque séptico %	Momento da coleta de NT-proBNP	Definições de disfunção do VE	Mortalidade (%)		Melhor ponto de corte (pg/mL)	ASC
					UTI/hospital	30 dias		
Mokart et al. ⁽⁴²⁾	51	100	Dia 2	FEVE < 55%	51	-	6.624	0,87
Varpula et al. ⁽⁷⁸⁾	254	---	Admissão ao hospital	Quartéis elevados de PPO	13/26	-	7.090	0,631
Sturgess et al. ⁽⁸²⁾	21	100		Índice de trabalho ventricular sistólico esquerdo	2	-	400	0,67
Brueckmann et al. ⁽⁸³⁾	57	0	Dia 2	FEVE 35 - 50% - Moderada	-	28	1.400	0,68
Roch et al. ⁽⁸⁴⁾	39	100	Dia 2	FEVE < 35% - Severa	56	-	13.600	0,8
Guaricci et al. ⁽⁸⁵⁾	40	0	Dia 3	FEVE < 45%	-	55	1.000	0,99

NT-proBNP - fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; VE - ventrículo esquerdo; UTI - unidade de terapia intensiva; ASC - área sob a curva; FEVE - fração de ejeção ventricular esquerda; PPO - pressão pulmonar de oclusão.

Tabela 3 - Estudos que avaliaram o peptídeo natriurético tipo B e mortalidade

Estudo	N	Choque séptico %	Momento da coleta de BNP	Definição de disfunção do VE	Mortalidade (%)			Melhor ponto de corte (pg/mL)	ASC
					UTI/hospital	30 dias	1 ano		
Charpentier et al. ⁽³⁰⁾	34	74	Dia 2	LVFAC < 50%	-	29	-	190	0,66
Post et al. ⁽³¹⁾	93	100	Dia 5	FEVE < 50%	-	41	-	121	0,65
Klouche et al. ⁽⁴¹⁾	47	---	---	FEVE < 45%	28	-	-	---	---
Ueda et al. ⁽⁴⁷⁾	33	67	Dia 2	Índice de trabalho ventricular sistólico esquerdo	-	39	-	650	0,85
Papanikolaou et al. ⁽⁴⁹⁾	42	71%	Dia 1	FEVE 35 - 50% (moderada) FEVE < 35% (severa)	-	48	-	800	0,70
Sturgess et al. ⁽⁸²⁾	21	100	-	FEVE < 55%	29	-	-	254	0,78
Zhao et al. ⁽⁸⁶⁾	102	-	< 24 horas	-	-	38	-	681	0,92
Khoury et al. ⁽⁸⁷⁾	259	-	Admissão	---	21	-	-	1.000	0,68
Perman et al. ⁽⁸⁸⁾	825	-	Chegada ao PS	---	3	-	-	49	0,69
Chen et al. ⁽⁸⁹⁾	327	0	< 24 horas	-	-	37	-	113	0,74
Yucel et al. ⁽⁹⁰⁾	40	-	Dia 1,2	-	-	50	-	32,1	0,99

BNP - peptídeo natriurético tipo B; VE - ventrículo esquerdo; UTI - unidade de terapia intensiva; ASC - área sob a curva; LVFAC - área fracional de carga ventricular esquerda; FEVE - fração de ejeção ventricular esquerda; PS - pronto-socorro.

medido no dia cinco da internação se correlacionou com a mortalidade desses pacientes aos 30 dias.⁽³¹⁾

Alguns estudos não demonstraram correlação entre o nível de BNP e mortalidade em pacientes sépticos. Dentre 40 pacientes com sepse e choque séptico, McLean et al. relataram que o BNP não predisse a mortalidade hospitalar (razão de chance 1,0; IC95% 0,99 - 1,0).⁽⁴⁸⁾ Outros autores também corroboraram estes achados, inclusive em subgrupo de pacientes com sepse grave e choque séptico.^(74,82,92,93) Estes resultados discrepantes podem, em parte, ser devidos à heterogeneidade da sepse, às diferenças em termos de momento da mensuração de BNP e tipos de ensaios utilizados, às amostras de tamanho pequeno e à ausência de controles para cardiomiopatia séptica.^(33,51,55) O momento mais adequado para medir os níveis de BNP ainda não foi determinado. Na literatura relatada, os níveis de BNP e NT-proBNP foram medidos a qualquer momento entre a admissão e o dia cinco.⁽²²⁾ Embora recente

metanálise tenha demonstrado que o BNP é preditor de mortalidade em pacientes sépticos com níveis combinados de sensibilidade de 79% e 60%, ocorreu significativa heterogeneidade ($I^2 = 64%$) entre os estudos avaliados.⁽²²⁾ Nesta análise sistemática, os ensaios de BNP, parâmetros (*endpoints*) clínicos e uso de vasopressores variou amplamente entre os estudos incluídos.⁽²²⁾ Além disto, a exclusão de condições preexistentes, que se sabem elevar os níveis de BNP e NT-proBNP, diferiram entre os estudos, com 5 dos 12 estudos incluindo casos com combinação de nefropatia e/ou cardiopatia preexistentes. Mais ainda, dois dos maiores estudos incluídos foram realizados em pronto-socorro, representando pacientes sépticos em momento da ressuscitação, que é claramente diferente do que ocorre mais tarde durante a evolução no hospital.^(88,89)

A despeito das sugestões de correlação com mortalidade, o papel do BNP nos desfechos de mortalidade e no prognóstico durante a sepse ainda precisa de melhor

avaliação em ensaios prospectivos mais amplos. É improvável que um único marcador, que se sabe estar elevado em uma variedade de condições fisiopatológicas, seja a melhor escolha como marcador prognóstico na sepse.⁽³³⁾

Sistemas de escore, pontos de corte ideais e exames seriados

Nos últimos anos, alguns autores utilizaram os peptídeos natriuréticos para desenvolver novos sistemas de escore, ou demonstrar capacidades prognósticas mais precisas do que as obtidas com os prévios sistemas de escore.^(87,94) Khoury et al. demonstraram que o BNP na admissão foi mais preditivo da mortalidade em curto prazo do que o escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA).⁽⁸⁷⁾ Em contraste, Ryoo et al. demonstraram que a combinação de BNP com o SOFA resultou em melhor avaliação dos desfechos e prognóstico em pacientes sépticos do que o uso de cada um dos métodos independentemente.⁽⁹⁵⁾ Em pacientes críticos cirúrgicos, o uso de uma pontuação biológica que combina BNP com percentagem de linfócitos e procalcitonina demonstrou forte poder preditivo para início de sepse nesta população.⁽⁹⁴⁾

O ponto de corte ideal de BNP e NT-proBNP para predição de mortalidade na sepse ainda é incerto e varia entre 32 e 681pg/mL para BNP e 400 a 13.600pg/mL para NT-proBNP. Recente metanálise não conseguiu determinar os pontos de corte ideais para avaliação dos desfechos de mortalidade e o prognóstico em pacientes com sepse.⁽²²⁾ Na avaliação de pacientes com dispneia, um nível de BNP inferior a 100pg/mL foi utilizado como valor sensível e específico para afastar insuficiência cardíaca. Um nível superior a 400pg/mL sugere que a insuficiência cardíaca potencialmente contribui para os sintomas do paciente, com especificidade de 90%.⁽⁹⁶⁾ Para NT-proBNP, um ponto de corte de 300pg/mL é utilizado para afastar insuficiência cardíaca, enquanto o melhor ponto de corte para confirmação varia dependendo da idade (450pg/mL para < 50 anos, 900pg/mL para 50 - 75 anos, e 1.800pg/mL para > 75 anos).⁽⁹⁶⁻⁹⁸⁾

Semelhantemente à insuficiência cardíaca aguda, pode haver utilidade na avaliação da tendência dos peptídeos natriuréticos em pacientes com sepse.⁽⁶⁵⁾ Exames seriados de BNP podem ter utilidade clínica maior na avaliação de desfechos e prognóstico em pacientes com sepse do que medidas realizadas uma única vez. Papanikolaou et al. recentemente demonstraram que níveis de BNP persistentemente acima de 500pg/mL podem ser melhor preditor da mortalidade aos 28 dias do que valores isolados

de BNP.⁽⁴⁹⁾ A incapacidade de reduzir os níveis de BNP abaixo de 500pg/mL predisse a mortalidade aos 28 dias com ASCCOR de 0,74 (IC95% 0,55 - 0,93; $p = 0,03$).⁽⁴⁹⁾ Semelhantemente, diversos outros autores demonstraram que melhoras nos níveis de BNP observadas em avaliações seriadas conduzidas durante a permanência na UTI se associaram com melhor sobrevivência, e uma variação entre o nível basal de BNP em comparação com a avaliação após 72 horas se associou significativamente com a mortalidade aos 28 dias.^(41,85) O delta BNP é um promissor marcador dinâmico para avaliar a função cardiovascular e os desfechos na sepse.

CONSIDERAÇÕES ESPECIAIS

Impacto da insuficiência renal, idade e sexo

A disfunção renal é uma causa bem conhecida de elevação dos níveis de peptídeo natriurético e com frequência confunde as avaliações na sepse, quando se observa lesão renal aguda (LRA) em cerca de 50% - 65% dos pacientes.^(34,99) Demonstrou-se correlação inversa entre BNP e disfunção renal em pacientes críticos. Entretanto, os melhores pontos de corte ainda não foram estabelecidos para a população específica.^(22,74,75) Diversos estudos demonstraram níveis elevados de BNP na disfunção renal, em comparação com pacientes portadores de função renal normal, a despeito de função cardíaca e hemodinâmica similares.^(36,100) As anormalidades na função renal na sepse persistem como fatores de confusão nos estudos que avaliam o valor prognóstico do BNP na sepse, já que os estudos atuais excluem de forma variável os pacientes com nefropatia crônica preexistente e promovem ajustes insuficientes das análises, para levar em conta lesão renal aguda.⁽²²⁾ Em pacientes sépticos, os estudos demonstraram resultados conflitantes quanto às correlações entre BNP e a creatinina sérica; Roch et al.⁽⁸⁴⁾ demonstraram fraca correlação ($r = 0,2$; $p = 0,03$), enquanto Ueda et al.⁽⁴⁷⁾ não mostram correlação alguma. Além da função renal, idade e sexo influenciam nos níveis de peptídeo natriurético. Sabe-se que o aumento da idade causa elevação dos níveis de BNP e NT-proBNP, embora os mecanismos para esta alteração ainda estejam em investigação.^(100,101) Mulheres, em geral, têm níveis mais elevados de BNP e NT-proBNP devido a níveis estrogênicos maiores.⁽¹⁰¹⁾ Sugeriram-se pontos de corte com base em idade e sexo em populações de pacientes em Atenção Primária e insuficiência cardíaca, mas, no presente momento, estes não foram ainda validados na população com sepse.⁽¹⁰²⁾

CONCLUSÕES

Os peptídeos natriuréticos se encontram comumente elevados em pacientes com sepse. Apesar das sugestões de que sua elevação poderia prever a mortalidade e outros desfechos clinicamente importantes, os estudos são conflitantes, e o papel destes biomarcadores ainda é obscuro. O papel dos níveis de BNP e NT-proBNP na avaliação da morbidade cardiovascular aguda e crônica na sepse e no choque séptico persiste como excitante nova via para pesquisa, sendo necessários mais estudos. As tendências, mais do que valores individuais, podem ser mais úteis, e seu uso

em combinação com outros dados clínicos pode definir papel mais claro para os níveis de BNP e NT-proBNP na sepse.

Contribuições dos autores

G. Pandompatam e S. Vallabhajosyula se envolveram no delineamento do estudo, revisão da literatura, análise dos dados e redação do manuscrito. K. Kashani e S. Vallabhajosyula revisaram o manuscrito, procederam a revisão intelectual e mentoria. G. Pandompatam, K. Kashani e S. Vallabhajosyula aprovaram a versão final do manuscrito.

ABSTRACT

Sepsis continues to be a leading public health burden in the United States and worldwide. With the increasing use of advanced laboratory technology, there is a renewed interest in the use of biomarkers in sepsis to aid in more precise and targeted decision-making. Natriuretic peptides have been increasingly recognized to play a role outside of heart failure. They are commonly elevated among critically ill patients in the setting of cardiopulmonary dysfunction and may play a role in identifying patients with sepsis and septic shock. There are limited data on the role of these biomarkers in the diagnosis, management, outcomes and prognosis of septic patients. This review seeks to describe the role of natriuretic peptides in fluid

resuscitation, diagnosis of ventricular dysfunction and outcomes and the prognosis of patients with sepsis. B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) have been noted to be associated with left ventricular systolic and diastolic and right ventricular dysfunction in patients with septic cardiomyopathy. BNP/NT-proBNP may predict fluid responsiveness, and trends of these peptides may play a role in fluid resuscitation. Despite suggestions of a correlation with mortality, the role of BNP in mortality outcomes and prognosis during sepsis needs further evaluation.

Keywords: Sepsis; Shock, septic; Natriuretic peptides; Natriuretic peptide, brain; Ventricular dysfunction

REFERÊNCIAS

- Cuthbertson BH, Elders A, Hall S, Taylor J, MacLennan G, Mackirdy F, Mackenzie SJ; Scottish Critical Care Trials Group; Scottish Intensive Care Society Audit Group. Mortality and quality of life in the five years after severe sepsis. *Crit Care*. 2013;17(2):R70.
- Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(3):625-31.
- Jentzer JC, Vallabhajosyula S, Khanna AK, Chawla LS, Busse LW, Kashani KB. Management of refractory vasodilatory shock. *Chest*. 2018;154(2):416-26.
- Kotecha AA, Vallabhajosyula S, Apala DR, Frazee E, Iyer VN. Clinical outcomes of weight-based norepinephrine dosing in underweight and morbidly obese patients: a propensity-matched analysis. *J Intensive Care Med*. 2018;885066618768180.
- Vallabhajosyula S, Jentzer JC, Kotecha AA, Murphree DH Jr, Barreto EF, Khanna AK, et al. Development and performance of a novel vasopressor-driven mortality prediction model in septic shock. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):112.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
- Vincent JL. The clinical challenge of sepsis identification and monitoring. *PLoS Med*. 2016;13(5):e1002022.
- Haddad TM, Vallabhajosyula S, Nawaz MS, Vivekanandan R. Fatal *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in a HIV-negative adult. *BMJ Case Rep*. 2015;2015. pii: bcr2015210117.
- Mahfood Haddad T, Vallabhajosyula S, Sundaragiri PR, Vivekanandan R. Mycotic pseudoaneurysm by vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*: a rare cause of persistent bacteraemia. *BMJ Case Rep*. 2015;2015. pii: bcr2014209003.
- Rose SR, Vallabhajosyula S, Velez MG, Fedorko DP, VanRaden MJ, Gea-Banacloche JC, et al. The utility of bronchoalveolar lavage beta-D-glucan testing for the diagnosis of invasive fungal infections. *J Infect*. 2014;69(3):278-83.
- Sundaragiri PR, Vallabhajosyula S, Haddad TM, Esterbrooks DJ. Tricuspid and mitral endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* exhibiting vancomycin-creep phenomenon. *BMJ Case Rep*. 2015;2015. pii: bcr2015211974.
- Vallabhajosyula S, Varma MD, Vallabhajosyula S, Vallabhajosyula S. Association of hyponatremia with in-hospital outcomes in infective endocarditis: A 5-year review from an Indian Intensive Care Unit. *Indian J Crit Care Med*. 2016;20(10):597-600.
- Vallabhajosyula S, Varma MD, Vallabhajosyula S, Vallabhajosyula S. Right-sided infective endocarditis in an Indian intensive care unit. *J Glob Infect Dis*. 2016;8(3):124-5.
- Varma MD, Vengalil S, Vallabhajosyula S, Krishnakumar PC, Vidyasagar S. Leptospirosis and dengue fever: a predictive model for early differentiation based on clinical and biochemical parameters. *Trop Doct*. 2014;44(2):100-2.

15. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(3):210-7.
16. Wu CC, Lan HM, Han ST, Chau CH, Yeh CF, Liu SH, et al. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care.* 2017;7(1):91.
17. Landesberg G, Jaffe AS, Gilon D, Levin PD, Goodman S, Abu-Baih A, et al. Troponin elevation in severe sepsis and septic shock: the role of left ventricular diastolic dysfunction and right ventricular dilatation. *Crit Care Med.* 2014;42(4):790-800.
18. Vallabhajosyula S, Sakhuja A, Geske JB, Kumar M, Poterucha JT, Kashyap R, et al. Role of admission troponin-T and serial troponin-T testing in predicting outcomes in severe sepsis and septic shock. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(9). pii: e005930.
19. Vallabhajosyula S, Sakhuja A, Geske JB, Kumar M, Kashyap R, Kashani K, et al. Clinical profile and outcomes of acute cardiorenal syndrome type-5 in sepsis: An eight-year cohort study. *PLoS One.* 2018;13(1):e0190965.
20. Bessière F, Khenifer S, Dubourg J, Durieu I, Lega JC. Prognostic value of troponins in sepsis: a meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2013;39(7):1181-9.
21. Machado Rde L, David CM, Luiz RR, Amtrano Dde A, Salomão Cde S, Oliveira GM. Related prognostic factors in elderly patients with severe sepsis and septic shock. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2009;21(1):9-17.
22. Wang F, Wu Y, Tang L, Zhu W, Chen F, Xu T, et al. Brain natriuretic peptide for prediction of mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2012;16(3):R74.
23. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature.* 1988;332(6159):78-81.
24. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(3):257-60.
25. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(3):261-8.
26. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest.* 1991;87(4):1402-12.
27. Smith MW, Espiner EA, Yandle TG, Charles CJ, Richards AM. Delayed metabolism of human brain natriuretic peptide reflects resistance to neutral endopeptidase. *J Endocrinol.* 2000;167(2):239-46.
28. Valli N, Gobinet A, Bordenave L. Review of 10 years of the clinical use of brain natriuretic peptide in cardiology. *J Lab Clin Med.* 1999;134(5):437-44.
29. Zakyntinos E, Kiropoulos T, Gourgoulianis K, Filippatos G. Diagnostic and prognostic impact of brain natriuretic peptide in cardiac and noncardiac diseases. *Heart Lung.* 2008;37(4):275-85.
30. Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, Vinsonneau C, Cariou A, Grabar S, et al. Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med.* 2004;32(3):660-5.
31. Post F, Weilemann LS, Messow CM, Sinning C, Münzel T. B-type natriuretic peptide as a marker for sepsis-induced myocardial depression in intensive care patients. *Crit Care Med.* 2008;36(11):3030-7.
32. Shor R, Rozenman Y, Bolshinsky A, Harpaz D, Tilis Y, Matas Z, et al. BNP in septic patients without systolic myocardial dysfunction. *Eur J Intern Med.* 2006;17(8):536-40.
33. McLean AS, Huang SJ. Brain not processing: is finding a role for BNP in sepsis like fitting a square peg into a round hole? *Crit Care.* 2014;18(4):161.
34. Kotecha A, Vallabhajosyula S, Coville HH, Kashani K. Cardiorenal syndrome in sepsis: A narrative review. *J Crit Care.* 43:122-7.
35. Vallabhajosyula S, Haddad TM, Sundaragiri PR, Ahmed AA, Nawaz MS, Rayes HA, et al. Role of B-type natriuretic peptide in predicting in-hospital outcomes in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with preserved left ventricular function: a 5-year retrospective analysis. *J Intensive Care Med.* 2018;33(11):635-44.
36. Pirracchio R, Deye N, Lukaszewicz AC, Mebazaa A, Cholley B, Matéo J, et al. Impaired plasma B-type natriuretic peptide clearance in human septic shock. *Crit Care Med.* 2008;36(9):2542-6.
37. Vallabhajosyula S, Jentzer JC, Geske JB, Kumar M, Sakhuja A, Singhal A, et al. New-onset heart failure and mortality in hospital survivors of sepsis-related left ventricular dysfunction. *Shock.* 2018;49(2):144-9.
38. Sevilla Berrios RA, O'Horo JC, Velagapudi V, Pulido JN. Correlation of left ventricular systolic dysfunction determined by low ejection fraction and 30-day mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2014;29(4):495-9.
39. Vallabhajosyula S, Deshmukh AJ, Kashani K, Prasad A, Sakhuja A. Takotsubo cardiomyopathy in severe sepsis: Nationwide trends, predictors, and outcomes. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(18):e009160.
40. Huang SJ, Nalos M, McLean AS. Is early ventricular dysfunction or dilatation associated with lower mortality rate in adult severe sepsis and septic shock? A meta-analysis. *Crit Care.* 2013;17(3):R96.
41. Klouche K, Pomet S, Amigues L, Bargnoux AS, Dupuy AM, Machado S, et al. Plasma brain natriuretic peptide and troponin levels in severe sepsis and septic shock: relationships with systolic myocardial dysfunction and intensive care unit mortality. *J Intensive Care Med.* 2014;29(4):229-37.
42. Mokart D, Sannini A, Brun JP, Faucher M, Blaise D, Blache JL, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as an early prognostic factor in cancer patients developing septic shock. *Crit Care.* 2007;11(2):R37.
43. Repessè X, Charron C, Vieillard-Baron A. Evaluation of left ventricular systolic function revisited in septic shock. *Crit Care.* 2013;17(4):164.
44. Kumar A, Anel R, Bunnell E, Zanotti S, Habet K, Haery C, et al. Preload-independent mechanisms contribute to increased stroke volume following large volume saline infusion in normal volunteers: a prospective interventional study. *Crit Care.* 2004;8(3):R128-36.
45. Vincent JL, Gris P, Coffernils M, Leon M, Pinsky M, Reuse C, et al. Myocardial depression characterizes the fatal course of septic shock. *Surgery.* 1992;111(6):660-7.
46. Witthaut R, Busch C, Fraunberger P, Walli A, Seidel D, Pilz G, et al. Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: impact of interleukin-6 and sepsis-associated left ventricular dysfunction. *Intensive Care Med.* 2003;29(10):1696-702.
47. Ueda S, Nishio K, Akai Y, Fukushima H, Ueyama T, Kawai Y, et al. Prognostic value of increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with septic shock. *Shock.* 2006;26(2):134-9.
48. McLean AS, Huang SJ, Hyams S, Poh G, Nalos M, Pandit R, et al. Prognostic values of B-type natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2007;35(4):1019-26.
49. Papanikolaou J, Makris D, Mpaka M, Palli E, Zygoulis P, Zakyntinos E. New insights into the mechanisms involved in B-type natriuretic peptide elevation and its prognostic value in septic patients. *Crit Care.* 2014;18(3):R94.
50. Burjonrappa SC, Tong AT, Xiao LC, Johnson MM, Yusuf SW, Lenihan DJ. Cancer patients with markedly elevated B-type natriuretic peptide may not have volume overload. *Am J Clin Oncol.* 2007;30(3):287-93.
51. Vallabhajosyula S, Pruthi S, Shah S, Wiley BM, Mankad SV, Jentzer JC. Basic and advanced echocardiographic evaluation of myocardial dysfunction in sepsis and septic shock. *Anaesth Intensive Care.* 2018;46(1):13-24.
52. Vallabhajosyula S, Rayes HA, Sakhuja A, Murad MH, Geske JB, Jentzer JC. Global longitudinal strain using speckle-tracking echocardiography as a mortality predictor in sepsis: A systematic review. *J Intensive Care Med.* 2019;34(2):87-93.
53. Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, Landesberg G, Benedetto U, Foex P, et al. Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2015;41(6):1004-13. Erratum in: *Intensive Care Med.* 2015;41(6):1178-9.
54. van Veldhuisen DJ, Linssen GC, Jaarsma T, van Gilst WH, Hoes AW, Tijssen JG, et al. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(14):1498-506.

55. Vallabhajosyula S, Kumar M, Pandompatam G, Sakhuja A, Kashyap R, Kashani K, et al. Prognostic impact of isolated right ventricular dysfunction in sepsis and septic shock: an 8-year historical cohort study. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):94.
56. Vallabhajosyula S, Gillespie SM, Barbara DW, Anavekar NS, Pulido JN. Impact of new-onset left ventricular dysfunction on outcomes in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *J Intensive Care Med*. 2018;33(12):680-6.
57. Sturgess DJ, Pascoe RL, Scalia G, Venkatesh B. A comparison of transcutaneous Doppler corrected flow time, B-type natriuretic peptide and central venous pressure as predictors of fluid responsiveness in septic shock: a preliminary evaluation. *Anaesth Intensive Care*. 2010;38(2):336-41.
58. Lin X, Jiang X, Cheng Q, Liu C, Zhang X. [Changes of left ventricular systolic and diastolic function and the diagnostic value of B-type natriuretic peptide in patients with sepsis]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2014;94(11):816-20. Chinese.
59. Chandra NG, Vallabhajosyula S, Shastry BA, Vallabhajosyula S, Vallabhajosyula S, Saravu K. Use of corticosteroids in acute respiratory distress syndrome: Perspective from an Indian intensive care unit. *Med J Armed Forces India*. 2017;73(2):118-22.
60. Vallabhajosyula S, Geske JB, Kumar M, Kashyap R, Kashani K, Jentzer JC. Doppler-defined pulmonary hypertension in sepsis and septic shock. *J Crit Care*. 2019;50:201-6.
61. Vallabhajosyula S, Trivedi V, Gajic O. Ventilation in acute respiratory distress syndrome: importance of low-tidal volume. *Ann Transl Med*. 2016;4(24):496.
62. Mitaka C, Hirata Y, Nagura T, Tsunoda Y, Itoh M, Amaha K. Increased plasma concentrations of brain natriuretic peptide in patients with acute lung injury. *J Crit Care*. 1997;12(2):66-71.
63. Enea I, Ceparano G, Mazzarella G, Di Sarno R, Cangiano G, Busino CA. [Biohumoral markers and right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism: the answer to thrombolytic therapy]. *Ital Heart J Suppl*. 2004;5(1):29-35. Italian.
64. Orde SR, Pulido JN, Masaki M, Gillespie S, Spoon JN, Kane GC, et al. Outcome prediction in sepsis: speckle tracking echocardiography based assessment of myocardial function. *Crit Care*. 2014;18(4):R149.
65. Shah MR, Califf RM, Nohria A, Bhapkar M, Bowers M, Mancini DM, et al. The STARBRITE trial: a randomized, pilot study of B-type natriuretic peptide-guided therapy in patients with advanced heart failure. *J Card Fail*. 2011;17(8):613-21.
66. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-77.
67. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med*. 2011;39(2):259-65.
68. Marik PE, Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit Care Med*. 2013;41(7):1774-81.
69. Pinsky MR. Heart lung interactions during mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care*. 2012;18(3):256-60.
70. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J*. 1998;135(5 Pt 1):825-32.
71. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, Al-Bakshy F, Dhir M, Quinones MA, et al. Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressures: a comparison of tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in patients with pulmonary artery catheters. *Circulation*. 2004;109(20):2432-9.
72. Kazanegra R, Cheng V, Garcia A, Krishnaswamy P, Gardetto N, Clopton P, et al. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J Card Fail*. 2001;7(1):21-9.
73. Tung RH, Garcia C, Morss AM, Pino RM, Fifer MA, Thompson BT, et al. Utility of B-type natriuretic peptide for the evaluation of intensive care unit shock. *Crit Care Med*. 2004;32(8):1643-7.
74. Jelic D, Lee JW, Jelic D, Savoy-Moore RT, Rosman HS. Utility of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide in evaluation of respiratory failure in critically ill patients. *Chest*. 2005;128(1):288-95.
75. Forfia PR, Watkins SP, Rame JE, Stewart KJ, Shapiro EP. Relationship between B-type natriuretic peptides and pulmonary capillary wedge pressure in the intensive care unit. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(10):1667-71.
76. Turner KL, Moore LJ, Todd SR, Sucher JF, Jones SA, McKinley BA, et al. Identification of cardiac dysfunction in sepsis with B-type natriuretic peptide. *J Am Coll Surg*. 2011;213(1):139-46; discussion 146-7.
77. Rivers EP, McCord J, Otero R, Jacobsen G, Looma M. Clinical utility of B-type natriuretic peptide in early severe sepsis and septic shock. *J Intensive Care Med*. 2007;22(6):363-73.
78. Varpula M, Pulkki K, Karlsson S, Ruokonen E, Pettilä V; FINNSEPSIS Study Group. Predictive value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2007;35(5):1277-83.
79. Hartemink KJ, Twisk JW, Groeneveld AB. High circulating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is associated with greater systolic cardiac dysfunction and nonresponsiveness to fluids in septic vs nonseptic critically ill patients. *J Crit Care*. 2011;26(1):108.e1-8.
80. Zhang Z, Zhang Z, Xue Y, Xu X, Ni H. Prognostic value of B-type natriuretic peptide (BNP) and its potential role in guiding fluid therapy in critically ill septic patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2012;20:86.
81. Takahashi EA, Moran SE, Hayashi MS, Inouye DS, Takanishi DM Jr, Yu M. Brain-type natriuretic peptide and right ventricular end-diastolic volume index measurements are imprecise estimates of circulating blood volume in critically ill subjects. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;75(5):813-8.
82. Sturgess DJ, Marwick TH, Joyce C, Jenkins C, Jones M, Masci P, et al. Prediction of hospital outcome in septic shock: a prospective comparison of tissue Doppler and cardiac biomarkers. *Crit Care*. 2010;14(2):R44.
83. Brueckmann M, Huhle G, Lang S, Haase KK, Bertsch T, Weiss C, et al. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with severe sepsis. *Circulation*. 2005;112(4):527-34.
84. Roch A, Allardet-Servent J, Michelet P, Oddezo C, Forel JM, Barrau K, et al. NH2 terminal pro-brain natriuretic peptide plasma level as an early marker of prognosis and cardiac dysfunction in septic shock patients. *Crit Care Med*. 2005;33(5):1001-7.
85. Guaricci AI, Santoro F, Paoletti Perini A, Ioffredo L, Trivedi C, Pontone G, et al. Correlations between NT-proBNP, outcome and haemodynamics in patients with septic shock. *Acta Cardiol*. 2015;70(5):545-52.
86. Zhao HY, An YZ, Liu F. [Prognostic values of B-type natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2009 May;21(5):293-5. Chinese.
87. Khoury J, Arow M, Elias A, Makhoul BF, Berger G, Kaplan M, et al. The prognostic value of brain natriuretic peptide (BNP) in non-cardiac patients with sepsis, ultra-long follow-up. *J Crit Care*. 2017;42:117-22.
88. Perman SM, Chang AM, Hollander JE, Gaieski DF, Trzeciak S, Birkhahn R, et al. Relationship between B-type natriuretic peptide and adverse outcome in patients with clinical evidence of sepsis presenting to the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2011;18(2):219-22.
89. Chen Y, Li C. Prognostic significance of brain natriuretic peptide obtained in the ED in patients with SIRS or sepsis. *Am J Emerg Med*. 2009;27(6):701-6.
90. Yucler T, Memis D, Karamanlioglu B, Süt N, Yuksel M. The prognostic value of atrial and brain natriuretic peptides, troponin I and C-reactive protein in patients with sepsis. *Exp Clin Cardiol*. 2008;13(4):183-8.
91. Singh H, Ramai D, Patel H, Iskandir M, Sachdev S, Rai R, 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*. 2017;8(6):271-5.

92. Rudiger A, Gasser S, Fischler M, Hornemann T, von Eckardstein A, Maggiorini M. Comparable increase of B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with severe sepsis, septic shock, and acute heart failure. *Crit Care Med*. 2006;34(8):2140-4.
93. Cuthbertson BH, Patel RR, Croal BL, Barclay J, Hillis GS. B-type natriuretic peptide and the prediction of outcome in patients admitted to intensive care. *Anaesthesia*. 2005;60(1):16-21.
94. Liu Z, Chen J, Liu Y, Si X, Jiang Z, Zhang X, et al. A simple bioscore improves diagnostic accuracy of sepsis after surgery. *J Surg Res*. 2016;200(1):290-7.
95. Ryoo SM, Kim WY, Huh JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptide with the sequential organ failure assessment score in septic shock. *Am J Med Sci*. 2015;349(4):287-91.
96. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(9):824-39.
97. Kim HN, Januzzi JL Jr. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation*. 2011;123(18):2015-9.
98. Chow SL, Maisel AS, Anand I, de Boer RA, Felker GM, Fonarow GC, Greenberg B, Januzzi JL Jr, Kiernan MS, Liu PP, Wang TJ, Yancy CW, Zile MR; American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Basic Cardiovascular Sciences; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(22):e1054-e1091. Erratum in: *Circulation*. 2017;136(19):e345.
99. Mueller C, Laule-Kilian K, Scholer A, Nusbaumer C, Zeller T, Staub D, et al. B-type natriuretic peptide for acute dyspnea in patients with kidney disease: insights from a randomized comparison. *Kidney Int*. 2005;67(1):278-84.
100. McLean AS, Huang SJ, Nalos M, Tang B, Stewart DE. The confounding effects of age, gender, serum creatinine, and electrolyte concentrations on plasma B-type natriuretic peptide concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2003;31(11):2611-8.
101. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(5):976-82.
102. Keyzer JM, Hoffmann JJ, Ringoir L, Nabbe KC, Widdershoven JW, Pop VJ. Age- and gender-specific brain natriuretic peptide (BNP) reference ranges in primary care. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(9):1341-6.