

## Valor Prognóstico do Fragmento N-Terminal do Peptídeo Natriurético Tipo B em Cirurgia Não-Cardíaca

*Prognostic Value of Perioperative N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Noncardiac Surgery*

Flávia Kessler Borges<sup>1</sup>, Mariana Vargas Furtado<sup>1</sup>, Ana Paula Webber Rossini<sup>1</sup>, Carolina Bertoluci<sup>1</sup>, Vinícius Leite Gonzalez<sup>1</sup>, Eduardo Gehling Bertoldi<sup>2</sup>, Denis Maltz Grutcki<sup>3</sup>, Leandro Gazziero Rech<sup>3</sup>, Mariana Magalhães<sup>3</sup>, Carisi Anne Polanczyk<sup>3</sup>  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre<sup>1</sup>; Universidade Federal de Pelotas<sup>2</sup>; Universidade Federal do Rio Grande do Sul<sup>3</sup>, Porto Alegre, RS – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** Já foi demonstrado o uso do NT-proBNP pré-operatório para prever resultado cardíaco adverso, embora estudos recentes tenham sugerido que a determinação do NT-proBNP pós-operatório possa fornecer um valor adicional em pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca.

**Objetivo:** Avaliar o valor prognóstico perioperatório do NT-proBNP em pacientes de intermediário e alto risco cardiovascular submetidos à cirurgia não cardíaca.

**Métodos:** Este estudo incluiu prospectivamente 145 pacientes com idade  $\geq 45$  anos, com pelo menos um fator de risco do Índice de Risco Cardíaco Revisado e submetidos à cirurgia de médio ou alto risco não-cardíaca. Os níveis de NT-proBNP foram medidos no pré e pós-operatório. Preditores cardíacos de curto prazo foram avaliados por modelos de regressão logística.

**Resultados:** Durante uma mediana de acompanhamento de 29 dias, 17 pacientes (11,7%) apresentaram eventos cardíacos adversos importantes (14 infartos do miocárdio não fatais, 2 paradas cardíacas não-fatais e 3 mortes). Os níveis ótimos de limiar discriminatório para o NT-proBNP pré e pós-operatório foram 917 e 2962 pg/mL, respectivamente. O NT-proBNP pré e pós-operatório (OR = 4,7, IC 95%: 1,62-13,73,  $p = 0,005$  e OR 4,5, IC 95%: 1,53-13,16,  $p = 0,006$ ) foram associados de forma significativa com eventos cardíacos adversos maiores. O NT-proBNP pré-operatório foi significativa e independentemente associado com eventos cardíacos adversos em análise de regressão multivariada (OR ajustado 4,2, IC 95%: 1,38-12,62,  $p = 0,011$ ).

**Conclusão:** O NT-proBNP é um importante marcador de curto prazo de eventos cardiovasculares perioperatórios em pacientes de alto risco. Os níveis pós-operatórios foram menos informativos do que os níveis pré-operatórios. Uma única medição de NT-proBNP pré-operatório deve ser considerada na avaliação de risco pré-operatório. (Arq Bras Cardiol. 2013;100(6):561-570)

**Palavras-chave:** Doenças Cardiovasculares / sangue, Peptídeo Natriurético, Encefálico / sangue, Fragmentos de Peptídeos / sangue, Cuidados Pré-Operatórios, Medição de Risco, Procedimentos Cirúrgicos Operatórios.

### Abstract

**Background:** Preoperative NT-proBNP has been shown to predict adverse cardiac outcomes, although recent studies suggested that postoperative NT-proBNP determination could provide additional information in patients submitted to noncardiac surgery.

**Objective:** To evaluate the prognostic value of perioperative NT-proBNP in intermediate and high risk cardiovascular patients undergoing noncardiac surgery.

**Methods:** This study prospectively enrolled 145 patients aged  $\geq 45$  years, with at least one Revised Cardiac Risk Index risk factor and submitted to intermediate or high risk noncardiac surgery. NT-proBNP levels were measured pre- and postoperatively. Short-term cardiac outcome predictors were evaluated by logistic regression models.

**Results:** During a median follow-up of 29 days, 17 patients (11.7%) experienced major adverse cardiac events (MACE- 14 nonfatal myocardial infarctions, 2 nonfatal cardiac arrests and 3 cardiac deaths). The optimum discriminatory threshold levels for pre- and postoperative NT-proBNP were 917 and 2962 pg/mL, respectively. Pre- and postoperative NT-proBNP (OR 4.7; 95% CI 1.62–13.73;  $p=0.005$  and OR 4.5; 95% CI 1.53–13.16;  $p=0.006$ ) were significantly associated with MACE. Preoperative NT-proBNP was significantly and independently associated with adverse cardiac events in multivariate regression analysis (adjusted OR 4.2; 95% CI 1.38–12.62;  $p=0.011$ ).

**Conclusion:** NT-proBNP is a powerful short-term marker of perioperative cardiovascular events in high risk patients. Postoperative levels were less informative than preoperative levels. A single preoperative NT-proBNP measurement should be considered in the preoperative risk assessment. (Arq Bras Cardiol. 2013;100(6):561-570)

**Keywords:** Cardiovascular Diseases / blood; Natriuretic Peptide, Brain / blood; Peptide Fragments / blood; Preoperative Care; Risk Assessment; Surgical Procedures, Operative.

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

Correspondência: Flávia Kessler Borges •

Av. Cristóvão Colombo, 4105/1204 A, Higienópolis. CEP 90560-005, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: flaviakessler@terra.com.br, fborges@hcpa.ufrgs.br

Artigo recebido em 26/09/12, revisado em 28/12/12, aceito em 07/01/13.

### Introdução

A estratificação de risco clínico desempenha um papel importante na avaliação pré-operatória de pacientes em risco para eventos cardíacos<sup>1</sup>. No entanto, essa abordagem nem sempre é suficiente para prever complicações cardíacas. O fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) é um marcador de disfunção miocárdica (isquemia e estiramento), e um importante preditor de eventos adversos cardiovasculares importantes e morte em várias condições cardiológicas<sup>2-4</sup>.

A elevação do NT-proBNP no pré-operatório foi independentemente associada com efeitos adversos cardíacos após grandes cirurgias não cardíacas<sup>5-8</sup>, e não se sabe se os níveis de NT-proBNP pós-operatório indicam disfunção do miocárdio e se ele é um indicador confiável de estresse cardíaco e desfechos cardiovasculares. Uma única mensuração de NT-proBNP pós-operatório poderia fornecer informação prognóstica adicional para grandes eventos cardíacos<sup>9</sup>. A mensuração de NT-proBNP ainda não foi incorporada ao controle de rotina de pacientes de risco cardiovascular intermediário e alto submetidos a cirurgias não cardíacas<sup>10</sup>; além disso, o valor do NT-proBNP pós-operatório como um marcador hospitalar e de curto prazo de eventos cardíacos ainda é desconhecido.

Assim, este estudo tem como objetivo avaliar o valor prognóstico adicional do NT-proBNP pós-operatório em pacientes de risco cardiovascular intermediário e alto submetidos à cirurgia não cardíaca após ajuste para fatores clínicos e os níveis pré-operatórios.

### Métodos

#### Seleção de pacientes

Após a aprovação do Conselho de Ética Institucional, todos os pacientes agendados para cirurgia não cardíaca eletiva entre junho de 2010 e fevereiro de 2011 foram avaliados para elegibilidade nesse estudo observacional prospectivo. Antes de participar, todos os pacientes forneceram consentimento informado escrito e o protocolo do estudo está em conformidade com as diretrizes éticas da Declaração de Helsinque de 1975. Foram considerados elegíveis para inclusão no estudo pacientes acima de 45 anos de idade, com um ou mais fatores de risco do Índice de Risco Cardíaco Revisado (histórico de doença cardíaca isquêmica, história de insuficiência cardíaca, diabetes insulínica independente, acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório ou insuficiência renal [nível de creatinina sérica > 2 mg/dL, ou pacientes recebendo terapia de substituição renal]) e submetidos à cirurgia, definidos como de risco intermediário ou alto pelo *American College of Cardiology/American Heart Association*<sup>1</sup> e que foram hospitalizados pelo menos um dia antes da cirurgia.

O tamanho da amostra estimado para o estudo de corte foi baseado em uma taxa prevista de eventos vasculares adversos maiores combinados (morte vascular, infarto do miocárdio não-fatal, parada cardíaca não fatal), de 6% com base em estudos anteriores<sup>11,12</sup>. Esperava-se que aproximadamente

142 pacientes fossem incluídos, assumindo uma razão de risco de quatro para níveis altos de NT-proBNP, com um poder de 80% e um erro alfa de 5%<sup>7</sup>.

#### Marcadores bioquímicos

As amostras de sangue foram coletadas em tubos de soro e centrifugadas durante 10 minutos. Após a determinação da troponina I cardíaca (cTnI), o soro foi congelado e armazenado em alíquotas a -80°C. O NT-proBNP foi medido e analisado após a inclusão de todos os pacientes no estudo. A troponina I foi determinada nos dias um e dois do pós-operatório. O ensaio Siemens cTnI Ultra foi realizado com a utilização do sistema de imunoensaio ADVIA Centaur (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, Illinois, Estados Unidos da América), com um limite de detecção de 0,006 µg/L, um ponto de corte de percentil 99 de 0,04 µg/L e um coeficiente de variação < 10%, a um nível de 0,03 µg/L, como especificado pelo fabricante.

Os níveis de NT-proBNP foram determinados utilizando o Roche Elecsys 2010 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha). Determinações séricas (imunoensaio de eletroquimioluminescência do tipo sanduíche, Elecsys ProBNP; Roche Diagnostics), foram realizadas na véspera da cirurgia e no segundo dia de pós-operatório. O ensaio tinha uma sensibilidade analítica de 5 pg/mL, e coeficientes de variação de intra- e inter-ensaios < 3%.

#### Cuidado Perioperatório

Registros seriados de eletrocardiogramas de 12 derivações foram realizados no pós-operatório, quando os valores de cTnI eram maiores do que 0,04 µg/L ou sempre que clinicamente indicado. Ecocardiografia no padrão bidimensional, modo M e Doppler (Envisor C, iE33; Philips Medical Systems, Andover, Estados Unidos, Vivid 7 3 ou Vivid, GE Healthcare, Milwaukee, Estados Unidos) foi realizada por um cardiologista no pós-operatório, para os pacientes com valores de cTnI maiores que 0,04 µg/L e um ECG não diagnóstico.

Os médicos assistentes estavam cientes dos dados ecocardiográficos perioperatórios e níveis de cTnI dos pacientes, mas não tinham conhecimento dos níveis de NT-proBNP.

#### Acompanhamento

Os pacientes foram monitorados durante a internação e em seguida por 30 dias para a ocorrência de eventos cardíacos de curto prazo. O desfecho primário do estudo foi definido como a combinação de morte vascular, infarto do miocárdio não fatal e parada cardíaca não fatal após a cirurgia inicial. Uma entrevista por telefone realizada por um investigador que desconhecia os níveis de NT-proBNP foi realizada com todos os pacientes 30 dias após a cirurgia inicial. No caso de readmissão hospitalar ou morte após a cirurgia inicial, os prontuários e atestados de óbito foram revisados. As complicações vasculares foram documentadas pelos médicos do estudo e validadas por dois investigadores independentes. Tanto os coletadores de dados como os adjudicadores dos resultados foram cegados para os níveis de NT-proBNP medidos.

Morte vascular foi definida como morte por infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, arritmias, insuficiência cardíaca ou eventos vasculares de grandes vasos. Parada cardíaca não fatal foi definida como um evento cardiopulmonar que conduziu a reanimação cardiopulmonar bem sucedida. Infarto do miocárdio não-fatal foi diagnosticado por uma típica elevação e queda do cTnI maior que  $0,04 \mu\text{g/L}$ , juntamente com sinais ou sintomas clínicos de isquemia ou achados eletrocardiográficos (novas ondas Q ou alterações da onda ST-T em pelo menos duas derivações adjacentes, ou novo bloqueio do ramo esquerdo) sugestivos de isquemia miocárdica aguda.

A variável, desfecho secundário, foi um *endpoint* combinado de morte, AVC não fatal, insuficiência cardíaca congestiva, fibrilação atrial e procedimentos de revascularização coronária aguda. O acidente vascular cerebral foi considerado como um novo déficit neurológico focal de origem vascular, com sintomas que duram por mais de 24 horas. O diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva precisou de uma ou mais das seguintes condições: desenvolvimento de sintomas ou sinais de edema pulmonar, evidência de insuficiência ventricular esquerda ou achado anormal na radiografia do tórax. A fibrilação atrial com comprometimento hemodinâmico foi considerada significativa. A revascularização coronariana aguda incluiu a intervenção coronária percutânea ou cirurgia de revascularização miocárdica relacionada à isquemia miocárdica persistente e comprometimento hemodinâmico refratário ao tratamento clínico.

### Análise Estatística

Os resultados são apresentados como média e desvio padrão (DP), medianas e intervalo interquartil [percentil 25-75], ou frequências absolutas e relativas, conforme apropriado. Os valores de NT-proBNP pré-operatórios e suas variações perioperatórias foram comparados através do teste U de Mann-Whitney. O coeficiente de correlação de Spearman foi usado para testar a força das associações entre NT-proBNP e outras variáveis contínuas. Curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) foram construídas para avaliar a precisão do diagnóstico dos níveis de NT-proBNP para o desfecho primário. Para determinar os valores ótimos de sensibilidade e especificidade, foi identificado o valor mais próximo do melhor ponto de especificidade e sensibilidade na curva ROC. Foram calculados sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos. Para efeitos de avaliação da sobrevida livre de eventos, foi realizada uma análise de Kaplan-Meier. A curva de evento-tempo foi separada de acordo com os níveis discriminatórios pré- e pós-operatório de NT-proBNP, e essas curvas foram comparadas pelo teste de log-rank. Pacientes com e sem eventos foram comparados por análises univariadas usando o teste *t* de Student, Qui-quadrado, Mann-Whitney ou teste exato de Fisher, conforme o mais apropriado. A análise multivariada foi realizada para determinar os fatores independentes associados com complicações cardíacas. Somente variáveis clinicamente relevantes com  $p < 0,20$  na análise univariada foram incluídas no modelo multivariado. O nível de significância foi um valor de  $p$  bicaudal  $< 0,05$ . A análise estatística foi realizada usando SPSS 18.0 para Windows.

Esse estudo recebeu financiamento do Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE), da Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS) e Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) - Porto Alegre, Brasil. Os ensaios de troponina I foram doados pela Siemens Healthcare Diagnostics -Deerfield, Illinois.

### Resultados

Entre junho de 2010 e fevereiro de 2011, todos os 155 pacientes consecutivos agendados para a realização de cirurgia não cardíaca de risco intermediário ou alto que cumpriram os critérios de inclusão foram inscritos no estudo. Dez pacientes (6,5%) tiveram suas cirurgias canceladas após a inscrição. Não houve diferença estatística significativa entre as características clínicas de pacientes que não foram submetidos à cirurgia, em comparação com os 145 pacientes incluídos no estudo. As características basais dos pacientes incluídos são apresentadas na Tabela 1. A Tabela 2 mostra as características dos pacientes no período perioperatório estratificadas pela ocorrência de eventos cardiovasculares durante o acompanhamento.

Durante uma mediana de acompanhamento de 29 (8,7) dias, 17 pacientes (11,7%) apresentaram eventos cardíacos adversos importantes, incluindo 14 infartos do miocárdio não fatais (9,7%), duas paradas cardíacas não fatais (1,4%) e três mortes por problemas cardíacos (2,1%). A mortalidade geral (cardíaca e não cardíaca) foi de 6,9%, incluindo quatro casos de sepse, três casos de choque hemorrágico e três casos de morte cardiovascular.

Quarenta e sete pacientes (32,4%) apresentaram elevação de cTnI ( $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$ ) em pelo menos uma das amostras de pós-operatório coletadas. Entre estes, 14 pacientes tiveram diagnóstico de infarto agudo do miocárdio. O ecocardiograma foi realizado no pós-operatório em todos os pacientes, com exceção de dois indivíduos com cTnI  $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$  e um eletrocardiograma sem diagnóstico.

### Associação de NT-proBNP perioperatório e eventos cardiovasculares

A mediana do NT-proBNP aumentou significativamente de 332 para 1175 pg/mL (intervalo interquartil, 115-1743 a 587-2987 pg/mL,  $p < 0,001$ ), antes e após a cirurgia, respectivamente. No geral, 109 pacientes (78%) tiveram um aumento de NT-proBNP após a cirurgia. No pré-operatório, as medianas dos níveis de NT-proBNP foram maiores em pacientes que apresentaram eventos cardíacos adversos maiores no pós-operatório, em comparação com os pacientes livres de eventos (1730 vs. 288 pg / mL,  $p = 0,02$ ). Além disso, a mediana de NT-proBNP no pós-operatório foi maior em pacientes com eventos cardíacos adversos quando comparados com pacientes sem eventos (3.699 vs. 1.092 pg / mL,  $p = 0,01$ , Figura 1). Os níveis pré e pós-operatórios de NT-proBNP mostraram forte correlação ( $r = 0,74$ ,  $p < 0,001$ ). Níveis pós-operatórios de cTnI mostraram-se moderadamente correlacionados com os níveis pré e pós-operatório de NT-proBNP ( $r = 0,43$ ,  $p < 0,001$ , e  $r = 0,40$ ,  $p < 0,001$ , respectivamente).

**Tabela 1 - Características basais para toda a coorte e para pacientes com e sem eventos cardiovasculares em 30 dias; os dados são expressos como média ± DP, número (proporção) ou mediana [intervalo interquartil] conforme apropriado**

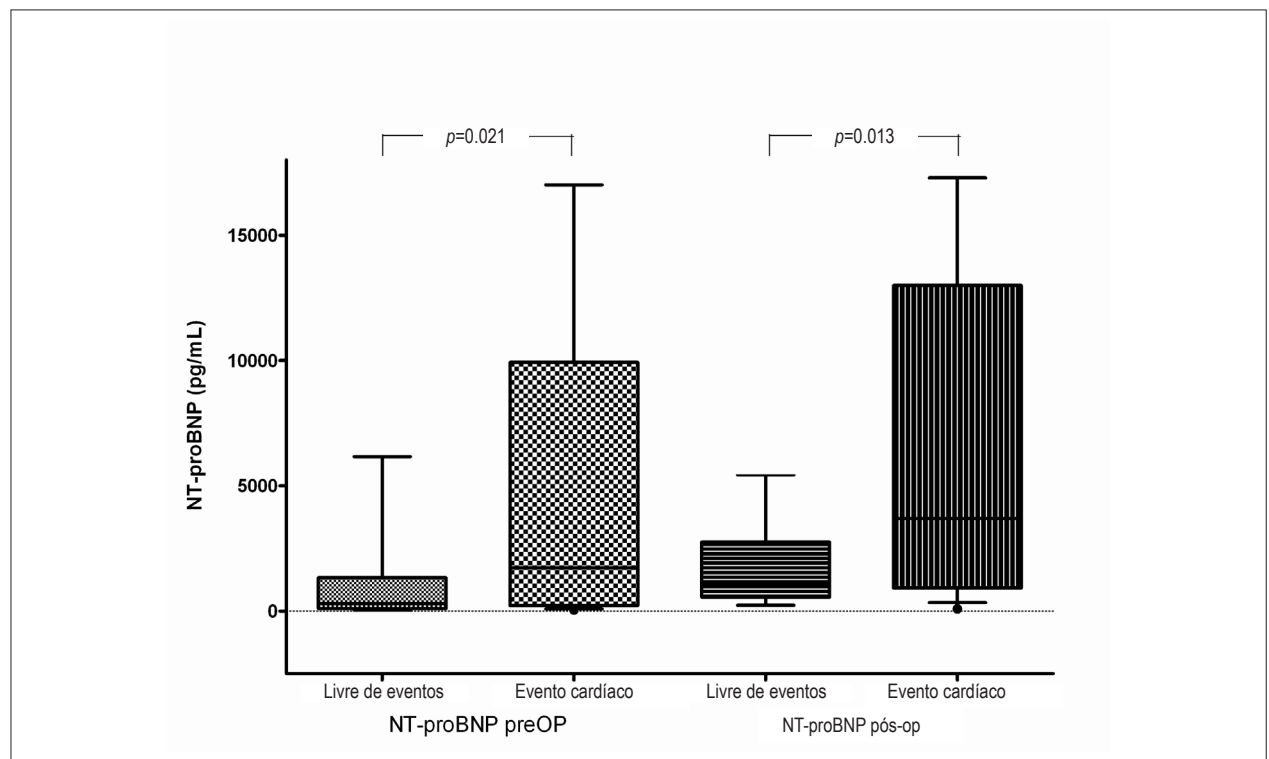
	Todos os Pacientes (n=145)	Eventos Cardiovasculares		p
		Sim (n=17)	Não (n= 128)	
<b>Homens</b>	70 (48,3)	8 (47)	62 (48,4)	1,00
<b>Idade, anos</b>	65,7±9,8	64,8±10,8	65,8±9,7	0,67
<b>Sistema de Pontuação ASA</b>				0,35
Classe II	53 (36,6)	4 (23,5)	49 (38,2)	
Classe III	86 (59,3)	13 (76,5)	73 (57)	
Classe IV	6 (4,1)	0	6 (4,7)	
<b>Escala de Atividade Específica*</b>				0,01
Classe I	49 (33,8)	4 (23,5)	45 (35,1)	
Classe II	41 (28,3)	3 (17,6)	38 (29,7)	
Classe III	33 (22,8)	2 (11,8)	31 (24,2)	
Classe IV	13 (9)	6 (35,3)	7 (5,5)	
<b>Índice de Risco Cardíaco Revisado</b>				0,19
Classe II	13 (9)	1 (5,9)	12 (9,4)	
Classe III	85 (58,6)	8 (47)	77 (60,1)	
Classe IV	47 (32,4)	8 (47)	39 (30,5)	
<b>Fumantes atuais</b>	33 (22,8)	4 (23,5)	29 (22,6)	0,89
<b>Diabetes mellitus</b>	60 (41,4)	8 (47)	52 (40,6)	0,61
<b>Fibrilação Atrial</b>	13 (9)	2 (11,7)	11 (8,6)	0,65
<b>História de insuficiência cardíaca congestiva</b>	26 (17,9)	5 (29,4)	21 (16,4)	0,19
<b>FEVE (%)†</b>	61,5 ±10,1	57 ±12	62 ±9,5	0,06
<b>Hipertensão</b>	125 (86,2)	15 (88,2)	110 (85,9)	1,00
<b>Histórico de Infarto Agudo do Miocárdio</b>	49(33,8)	7 (41,2)	42 (32,8)	0,58
<b>ICP anterior‡</b>	24 (16,6)	6 (35,3)	18 (14,1)	0,04
<b>CRM prévia §</b>	17 (11,7)	4 (23,5)	13 (10,1)	0,11
<b>Histórico de doença cerebrovascular</b>	47 (32,4)	6 (35,3)	41 (32,0)	0,78
<b>Insuficiência Renal   </b>	36 (24,8)	5 (29,4)	31 (24,2)	0,76
<b>Doença arterial periférica</b>	30 (20,7)	9 (52,9)	21 (16,4)	0,002
<b>Exames laboratoriais pré-operatórios</b>				
Hemoglobina, mg/dl	11,8±2,3	11,5±2,6	11,8±2,2	0,53
Creatinina sérica, mg/dl	1,11 [0,86-1,75]	1,34 [0,91 - 2,87]	1,09 [0,86 -1,72]	0,35
Clearance de creatinina, ml/min	58,6±31,48	55,95±41,17	58,94±30,22	0,78
NT-proBNP, pg/ml¶	331,6 [115-1743]	1730 [2234-9929]	288 [104 -1332]	0,02
<b>Medicação Pré-Operatória</b>				
Aspirina	66 (45,5)	9 (52,9)	57 (44,5)	0,6
Clopidogrel	11 (7,6)	1 (5,9)	10 (7,8)	1,00
Insulina	33 (22,8)	7 (41,2)	26 (20,3)	0,07
Estatinas	76 (52,4)	9 (52,9)	67 (52,3)	1,00
β-Bloqueadores	73(50,3)	12 (70,6)	61 (47,6)	0,12
Inibidores de ECA #	86 (59,3)	10 (58,8)	76 (59,4)	1,00

\* N = 136; † FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo n = 116; ‡ ICP intervenção coronária percutânea; § CRM – cirurgia de revascularização miocárdica // creatinina sérica ≥ 2,0 mg / dl ou terapia de reposição renal; ¶ NT-proBNP- fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; # ECA-enzima conversora de angiotensina

**Tabela 2** - Características perioperatórias de todos os pacientes, estratificadas pela ocorrência de eventos cardiovasculares em 30 dias; os dados são expressos como número (proporção) ou mediana [intervalo interquartil], conforme apropriado

	Todos os pacientes (n=145)	Eventos Cardiovasculares		P
		Sim (n=17)	Não (n=128)	
<b>Testes de laboratório pós-operatórios</b>				
NT-proBNP, pg/ml*	1175 [587-2987]	3699 [926 -12989]	1091,5 [558 -2759]	0,01
cTnl dia 1 pós-operatório, µg/L†	0,018 [0,009-0,036]	0,049 [0,02 -0,425]	0,017 [0,008-0,032]	0,001
cTnl dia 2 pós-operatório, µg/L‡	0,019 [0,01-0,053]	0,192 [0,059-0,686]	0,018 [0,009-0,034]	< 0,001
<b>Eventos transoperatórios</b>				
Hipotensão (pressão sistólica <100 mmHg)	93 (64,1)	10 (58,8)	83 (64,8)	0,6
Bradycardia (frequência cardíaca <50 bpm)	33 (22,8)	4 (23,5)	29 (22,6)	1,00
Hemorragia grave	19 (13,1)	6 (35,3)	13 (10,1)	0,01
<b>Tipos de Cirurgia</b>				
				<b>0,03</b>
Abdominal	72 (49,7)	4 (23,5)	68 (53,1)	
Torácica	10 (6,9)	0	10 (7,8)	
Vascular	46 (31,7)	10 (58,8)	36 (28,1)	
Próstata	4 (2,8)	0	4 (3,1)	
Quadril	13 (9)	3 (17,6)	10 (7,8)	

\* NT-proBNP- N-terminal do peptídeo natriurético tipo-B- n=142; †cTnl- Troponina I cardíaca; n=141; ‡n=138; §Hemorragia grave necessitando transfusão de sangue.



**Figura 1** - Gráfico Box/Whisker dos níveis de peptídeo natriurético tipo B N-Terminal (NT-proBNP) no pré-operatório (preOP) e pós-operatório (pós-op) em pacientes com e sem eventos cardíacos após cirurgia inicial.

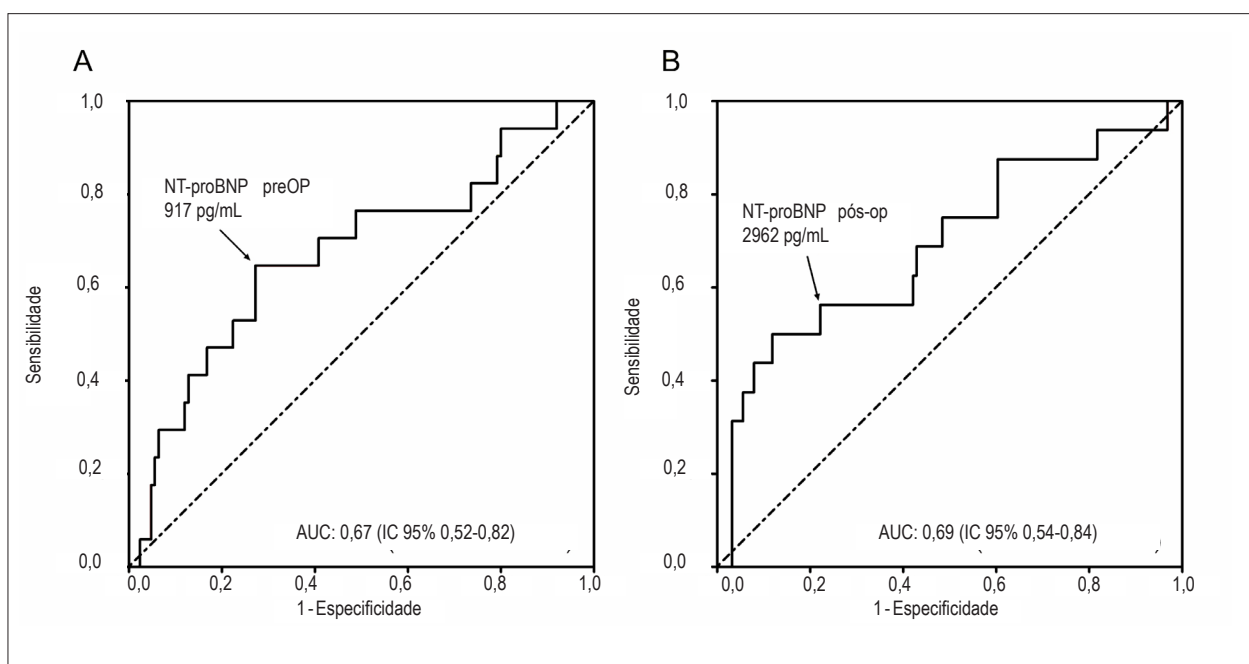
A associação entre o NT-proBNP perioperatório e eventos cardíacos adversos maiores foi avaliada por meio de uma curva ROC (Figura 2). A área sob a curva foi de 0,67 (IC de 95%: 0,52-0,82) para NT-proBNP pré-operatório. O limiar discriminatório ótimo para o NT-proBNP pré-operatório foi 917 pg/ml, obtendo-se uma sensibilidade de 65%, especificidade de 73%, um valor preditivo positivo de 24% e um valor preditivo negativo de 94%. Para o NT-proBNP pós-operatório, a área sob a curva foi de 0,69 (IC de 95%: 0,54-0,84). Um limiar discriminatório de 2962 pg/mL mostrou as melhores taxas combinadas de sensibilidade (56,3%) e especificidade (78%), um valor preditivo positivo de 24,3% e um valor preditivo negativo de 93,3%. Os modelos, incluindo o Índice de Risco Cardíaco Revisado, foram caracterizados por um baixo poder discriminatório (estatística C = 0,61 ± 0,08) na predição de eventos cardíacos adversos importantes. A estatística C aumentou para 0,65 ± 0,08 ( $p = 0,39$ ), 0,64 ± 0,08 ( $p = 0,31$ ), e 0,65 ± 0,08 ( $p = 0,16$ ), quando os níveis pré-operatório, pós-operatório, e ambos os níveis de NT-proBNP foram incluídos, respectivamente. A associação de NT-proBNP pré e pós-operatório e eventos cardiovasculares é mostrada nas Tabelas 3 e 4.

A Figura 3 mostra a curva de Kaplan-Meier demonstrando sobrevivência livre de eventos em pacientes com níveis de NT-proBNP inferiores e superiores ao limiar estabelecido. Quando comparada pelo teste log-rank, a combinação de ambos os níveis pré e pós-operatório de NT-proBNP - abaixo ou acima do limite ideal discriminatório - de pacientes com ambos os resultados negativos apresentaram maiores taxas de sobrevida livre de eventos do que aqueles com os dois resultados positivos ( $p < 0,001$ ) durante os 30 dias de acompanhamento no período pós-operatório (Figura 3C).

### Análise multivariada

Intervenção coronariana percutânea prévia, doença arterial periférica, classe da Escala de Atividade Específica, cirurgia vascular, cTnl pós-operatório, grande sangramento transoperatório, níveis de NT-proBNP pré e pós-operatório foram significativamente associados com eventos cardíacos adversos importantes na análise univariada (Tabelas 1 e 2). Após terem sido ajustados para o Índice de Risco Cardíaco Revisado, revascularização coronariana, uso pré-operatório de beta-bloqueadores, cirurgia vascular e níveis de NT-proBNP pré-operatórios por regressão logística, os níveis de NT-proBNP pós-operatório não estavam mais associados com os eventos cardíacos adversos. Na análise de regressão multivariada, os preditores independentes de eventos cardíacos adversos maiores foram o nível de NT-proBNP pré-operatório  $\geq 917$  pg/ml (OR 4,2,  $p = 0,011$ , IC 95%: 1,38-12,62) e cirurgia vascular (OR 3,2, IC 95%: 1,06-9,53,  $p = 0,04$ ). Variações relativas e absolutas dos níveis de NT-proBNP pré-operatórios para os níveis pós-operatórios não foram significativamente associados com eventos cardíacos pós-operatórios na população do estudo.

Quando os pacientes foram estratificados pelo Índice de Risco Cardíaco Revisado e níveis de NT-proBNP pré e pós-operatório, o desfecho primário foi semelhante entre pacientes nas classes II e III. Pacientes da classe IV e níveis de NT-proBNP pré ou pós-operatório abaixo dos níveis ótimos de limiar discriminatório, apresentaram menores taxas de eventos do que aqueles de classe IV e NT-proBNP pré ou pós-operatório acima dos níveis de limiar durante o período de 30 dias de acompanhamento pós-operatório ( $p = 0,004$  e  $p = 0,002$ , respectivamente).



**Figura 2 -** Curvas Características de Operação do Receptor (ROC) para os níveis de peptídeo natriurético tipo B N-Terminal (NT-proBNP) no pré-operatório (preOP) (A) e pós-operatório (pós-op) (B) para previsão do endpoint combinado de morte vascular, infarto do miocárdio não-fatal ou parada cardíaca não fatal após cirurgia inicial. AUC = área sob a curva, IC = intervalo de confiança.

**Tabela 3 – Eventos durante o acompanhamento, estratificados por níveis do peptídeo natriurético tipo B N-terminal pré-operatório**

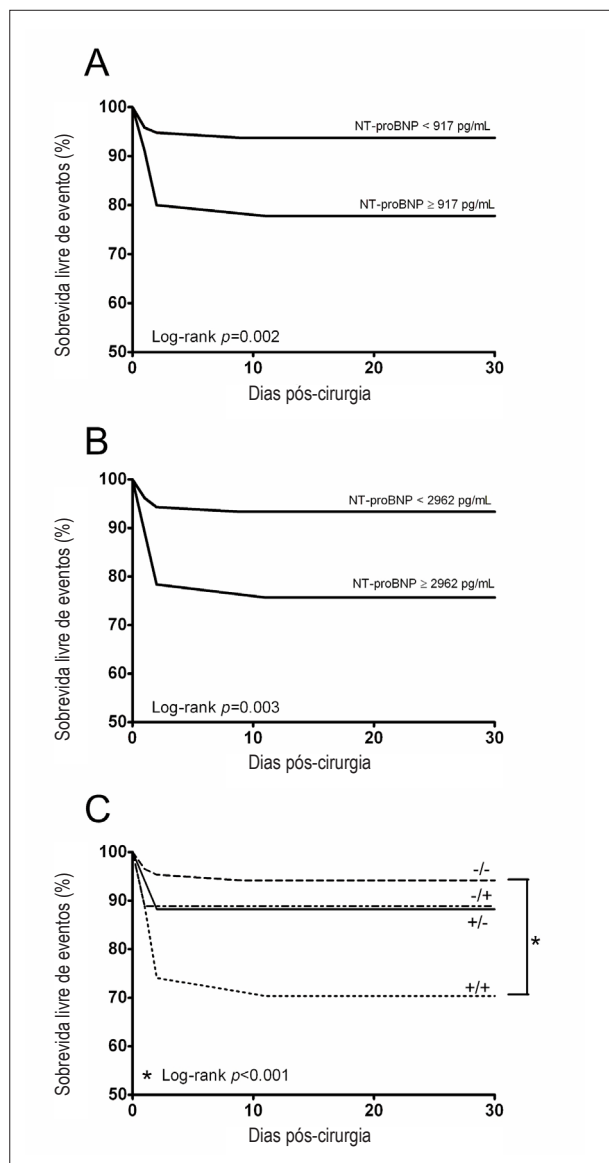
	Todos os pacientes n=145 (%)	NT-proBNP* < 917 pg/ml n=96 (%)	NT-proBNP* ≥ 917 pg/ml n=46 (%)	OR (IC 95%)
<b>Desfecho Primário</b>	17 (11,7)	6 (6,3)	11 (23,9)	4,71 (1,62 – 13,73)
Morte cardíaca	3 (2,1)	0	3 (6,5)	14,6 (0,7 – 275)‡
Parada cardíaca não fatal	2 (1,4)	0	2 (4,3)	10,84 (0,52 – 226,29)‡
Infarto do miocárdio não fatal	14 (9,7)	6 (6,3)	8 (17,4)	3,16 (1,03 – 9,72)
<b>Desfecho Secundário</b>	29 (20)	13 (13,5)	15 (32,6)	3,09 (1,32 – 7,23)
Morte	10 (6,9)	2 (2,1)	7 (15,2)	8,43 (1,67 – 42,42)
Acidente vascular cerebral não fatal	5 (3,4)	3 (3,1)	2 (4,3)	1,41 (0,23 – 8,74)
Insuficiência cardíaca congestiva	12 (8,3)	8 (8,3)	4 (8,7)	1,05 (0,30 – 3,68)
Fibrilação atrial	7 (4,8)	1 (1,0)	6 (13)	14,25 (1,66 – 122,21)
Revascularização coronária	1 (0,7)	1 (1,0)	0	0,68 (0,03 – 16,62) ‡
<b>Desfecho Não cardiovascular †</b>	59 (40,7)	33 (34,4)	25 (54,3)	2,27 (1,11-4,65)
Morte não cardíaca	7 (4,8)	2 (2,1)	4 (8,7)	4,47 (0,79 – 25,4)
Infecção	43 (29,7)	22 (23)	21 (45,7)	2,82(1,33 – 5,98)
Insuficiência renal	7 (4,8)	2 (2,1)	4 (8,7)	4,47 (0,79 – 25,4)
Hemorragia grave	37 (25,5)	19 (19,8)	17 (37)	2,37 (1,09 – 5,19)

\* NT-proBNP: N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; †Resultado combinado de eventos não cardiovasculares: morte não cardíaca, infecções, insuficiência renal aguda, com necessidade de terapia de substituição renal ou hemorragia grave no pós-operatório (sangramento necessitando de transfusão de sangue); ‡ Ajustado adicionando de 0,5 em cada célula, se existir uma frequência de zero.

**Tabela 4 - Eventos durante o acompanhamento, estratificados por níveis do peptídeo natriurético tipo B N-terminal pós-operatório**

	Todos os pacientes n=145 (%)	NT-proBNP* < 2962 pg/ml n=105 (%)	NT-proBNP* ≥ 2962 pg/ml n=37 (%)	OR (IC95%)
<b>Desfecho primário</b>	17 (11,7)	7 (6,7)	9 (24,3)	4,5 (1,53 – 13,16)
Morte cardíaca	3 (2,1)	0	2 (5,4)	14,86 (0,71 – 310,96)‡
Parada cardíaca não fatal	2 (1,4)	0	2 (5,4)	14,86 (0,71 – 310,96)‡
Infarto do miocárdio não fatal	14 (9,7)	7 (6,7)	7 (18,9)	3,26 (1,06 – 10,05)
<b>Desfecho secundário</b>	29 (20)	18 (17,1)	10 (27)	1,79 (0,73 – 4,33)
Morte	10 (6,9)	4 (3,8)	5 (13,5)	3,94 (1 – 15,58)
Acidente vascular cerebral não fatal	5 (3,4)	5 (4,8)	0	0,24 (0,01 – 4,35)‡
Insuficiência cardíaca congestiva	12 (8,3)	9 (8,6)	3 (8,1)	0,94 (0,24 – 3,68)
Fibrilação atrial	7 (4,8)	3 (2,9)	4 (10,8)	4,12 (0,87- 19,37)
Revascularização coronária	1 (0,7)	1 (1,0)	0	0,93 (0,04 – 22,48)‡
<b>Desfecho Não cardiovascular †</b>	59 (40,7)	37 (35,2)	21 (56,8)	2,41 (1,12 – 5,17)
Morte não cardíaca	7 (4,8)	4 (3,8)	3 (8,1)	2,23 (0,47 – 10,5)
Infecção	43 (29,7)	25 (23,8)	17 (46)	2,72 (1,24 – 5,98)
Insuficiência Renal	7 (4,8)	3 (2,9)	4 (10,8)	4,12 (0,88 – 19,4)
Hemorragia grave	37 (25,5)	23 (22)	13 (35)	1,93 (0,85- 4,38)

\* NT-proBNP: N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; †Desfecho combinado de eventos não cardiovasculares: morte não cardíaca, infecções, insuficiência renal aguda, com necessidade de terapia de substituição renal ou hemorragia grave no pós-operatório (sangramento necessitando de transfusão de sangue); ‡ Ajustado adicionando de 0,5 em cada célula, se existir uma frequência de zero.



**Figura 3** - Curva de Kaplan Meier para sobrevida livre de eventos estratificada pelos níveis de peptídeo natriurético tipo B N-Terminal (NTproBNP) pré-operatório (A), níveis de NT-proBNP pós-operatório (B) e combinação dos níveis de NT-proBNP pré e pós-operatório (C), respectivamente, abaixo (-) ou acima (+) do limiar ótimo discriminatório durante os 30 dias do período de acompanhamento pós-operatório.

## Discussão

Esse estudo demonstra que a medida de NT-proBNP perioperatório fornece informações valiosas para estratificação de risco de pacientes de risco intermediário e alto submetidos à cirurgia não cardíaca. O nível de NT-proBNP pré-operatório > 917 pg/mL conferiu uma chance quatro vezes maior de eventos cardíacos adversos maiores em curto prazo. Pacientes com níveis de NT-proBNP pré e pós-operatório abaixo do limiar discriminatório ótimo apresentaram maiores taxas de sobrevida livre de eventos quando comparados com aqueles com ambos os resultados positivos durante os 30 dias de acompanhamento no período pós-operatório. No entanto,

após o ajuste para as variáveis clínicas pré-operatórias, o maior preditor independente dos eventos cardíacos primários foi o nível de NT-proBNP pré-operatório.

Esse estudo confirma e amplia os resultados anteriores do NT-proBNP pré-operatório como um marcador independente associado com eventos cardiovasculares maiores<sup>9,13-18</sup>. Em contraste, o valor da determinação do NT-proBNP pós-operatório nesse cenário clínico ainda está indefinido. Como observado nesse estudo, os níveis de NT-proBNP variam substancialmente durante o período pós-operatório<sup>7,9,18-22</sup>. Os níveis de peptídeo no pós-operatório podem refletir as consequências das variáveis dinâmicas da anestesia exercida pela liberação de catecolaminas no intra-operatório e pós-operatório e hipercoagulabilidade induzida, o que poderia precipitar isquemia pós-operatória, infarto do miocárdio e disfunção cardíaca após cirurgias de grande porte.

Poucos estudos foram elaborados para avaliar valores diagnósticos e prognósticos de NT-proBNP pós-operatório em relação a desfechos cardíacos adversos. Estudos anteriores limitados a pacientes vasculares encontraram resultados discordantes<sup>9,23,24</sup>. Mahla e cols.<sup>9</sup> examinaram 218 pacientes submetidos a grandes cirurgias vasculares eletivas e identificaram um maior aumento do NT-proBNP pós-operatório em pacientes que sofreram eventos cardiovasculares, em comparação com aqueles que não tinham apresentado (609 vs. 183 pg/mL). Os autores concluíram que um único NT-proBNP pós-operatório  $\geq 860$  pg/mL poderia fornecer informação prognóstica adicional em comparação aos níveis pré-operatórios (taxa de risco hospitalar ajustada de 19,8; IC 95%: 3,4-115)<sup>9</sup>. Em um estudo de coorte com 144 pacientes vasculares, Goei et al. demonstraram que a diferença dos níveis de NT-proBNP entre as medições pré e pós-operatórias foi o mais forte preditor independente de desfechos cardíacos em longo prazo (razão de risco ajustada 3,06, IC 95% :1,36-6,91)<sup>23</sup>. Semelhante ao encontrado por Rajagopalan e cols.<sup>24</sup>, o NT-proBNP pós-operatório foi um preditor independente de mortalidade entre os pacientes vasculares, mas não para eventos cardíacos adversos maiores.

Os resultados de nossa coorte demonstram que, apesar da elevação substancial de NT-proBNP pós-operatório, apenas medições pré-operatórias permaneceram estatisticamente significativas na análise multivariada. Algumas razões devem ser consideradas para esses resultados diferentes. Em primeiro lugar, os estudos anteriores avaliaram uma população com maior risco e incluíram pacientes mais velhos submetidos apenas à cirurgia vascular. Em segundo lugar, o NT-proBNP foi medido mais tarde, no período pós-operatório, o que poderia eliminar possíveis confundidores, já que os pacientes geralmente haviam deixado de receber terapias de infusão. Em terceiro lugar, e talvez mais importante, os estudos geralmente falhavam no ajuste para o nível de NT-proBNP pré-operatório, que é o confundidor mais evidente do nível de NT-proBNP pós-operatório<sup>7</sup>.

Os dados desse estudo demonstraram que as medições de NT-proBNP pré-operatórias têm uma função útil, independentemente da predição do Índice de Risco Cardíaco Revisado nesse cenário. Esse achado sugere que altos níveis basais de NT-proBNP resultantes da ativação do sistema neuro-hormonal cardíaco podem ser uma característica



unificadora em pacientes com alto risco de mortalidade cardiovascular ou eventos cardíacos adversos maiores. Um nível de pós-operatório reflete as consequências dinâmicas da cirurgia e da anestesia, mas o fator mais importante no pós-operatório para prever resultados cardiovasculares parece ser a condição basal dos pacientes.

Em acordo com nossos resultados, evidências sugerem fortemente que há uma associação independente entre níveis elevados de NT-proBNP pré-operatórios e maiores riscos de desfechos cardiovasculares perioperatórios adversos<sup>7,9,13-18,25-30</sup>, embora os riscos variem amplamente entre os estudos e haja incerteza quanto à força da associação. Uma revisão sistemática e meta-análise publicada recentemente tentou determinar se o peptídeo natriurético tipo B (BNP) ou NT-proBNP pré-operatórios eram preditores independentes de resultados cardiovasculares adversos 30 dias após a cirurgia não cardíaca, incluindo nove estudos e um total de 3.281 pacientes. Todos os estudos incluídos mostraram uma associação estatisticamente significativa entre elevados níveis de BNP ou NT-proBNP pré-operatórios e vários desfechos cardiovasculares. Dados agrupados de sete estudos demonstraram um *odds ratio* de 19,3 (IC 95%: 8,5-43,7;  $I^2 = 58\%$ )<sup>6</sup>. No entanto, tem havido uma grande heterogeneidade entre os resultados dos estudos.

Além disso, não há um ponto de corte estabelecido para a definição de riscos. Estudos anteriores utilizaram diferentes limiares, de 201 a 1619 pg/mL<sup>9,15-18,21</sup>, para ensaios de NT-proBNP pré-operatórios, e 625-860 pg/mL<sup>9,24</sup>, para os ensaios de NT-proBNP pós-operatório, para representar valores anormais. O ponto de corte com base no valor mais próximo do melhor ponto de especificidade e sensibilidade da curva ROC, em relação ao desfecho primário, foi de 917 pg/mL para o NT-proBNP pré-operatório, e 2962 pg/mL, para os níveis pós-operatórios. Em contraste com outras coortes<sup>9,24</sup>, 25% dos pacientes incluídos nesse estudo apresentavam insuficiência renal. Os níveis de NT-proBNP e sua capacidade de prognóstico podem ser afetados pela falência renal<sup>31</sup>, embora seja importante salientar que os doentes com insuficiência renal progressiva teriam disfunções cardiovasculares relacionadas ao seu grau de função renal, o que, por sua vez, poderia resultar em maiores níveis de NT-proBNP<sup>32</sup>. Além disso, o tempo para medição do NT-proBNP pré e pós-operatório varia entre os estudos. É pouco provável que haja um limiar dicotômico que defina um valor normal ou anormal de NT-proBNP. É mais provável que os riscos cardiovasculares perioperatórios aumentem à medida que os níveis de NT-proBNP aumentam.

O uso de testes bioquímicos para estratificação de risco tem várias vantagens. Eles só exigem um exame de sangue simples, que está amplamente disponível nos atuais analisadores clínicos bioquímicos e é realizado rotineiramente em muitos hospitais. Além disso, esse exame pode evitar as dificuldades de uso de um complexo sistema de pontuação para pacientes individuais, e também fornece uma medida objetiva, sem o risco de uma potencial interpretação subjetiva de parâmetros clínicos. Um ponto de corte bem definido, tal como o 917 pg/mL obtido a partir da análise da curva ROC utilizada nesse estudo, seria fácil de utilizar em um ambiente clínico. É um método aparentemente rápido e de baixo custo para melhorar a avaliação de risco cardiovascular pré-operatório e facilitar intervenções específicas, que podem reduzir a morbidade e mortalidade.

Este estudo tem algumas ressalvas. O pequeno número de alguns eventos pode ter resultado em associações não confiáveis. No entanto, um desfecho consistente foi avaliado e as probabilidades ajustadas foram estatisticamente significativas. Modelos multivariados não foram ajustados para a classe funcional, uma vez que não foi possível avaliar a capacidade funcional da maioria dos pacientes limitados por doença arterial periférica. A maioria dos eventos ocorreu nos primeiros dias após a cirurgia, e é possível que elevados níveis de NT-proBNP pós-operatório sejam uma consequência, em vez de preditores desses eventos. Além disso, os resultados podem não ser aplicáveis a pacientes de baixo risco e para cirurgias de emergência.

## Conclusões

A determinação do NT-proBNP pós-operatório tem uma associação significativa com eventos cardíacos adversos maiores perioperatórios, mas o seu valor adicional para os níveis pré-operatórios na estratificação de risco de pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca não foi confirmada. Uma medição única de NT-proBNP pré-operatório apresenta uma associação independente com eventos cardiovasculares consistentes de curto prazo, e pode fornecer informação prognóstica adicional para as estratégias atuais utilizadas nas estimativas das previsões de risco perioperatório.

## Agradecimentos

Agradecemos à Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) - Porto Alegre, Brasil e a Siemens Healthcare Diagnostics-Deerfield, Illinois, pela assistência financeira.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Borges FK, Furtado MV, Rossini APW, Bertoluci C, Gonzalez VL, Grutcki DM, Rech LG, Magalhães M, Polanczyk CA; Obtenção de dados: Borges FK, Furtado MV, Rossini APW, Bertoluci C, Gonzalez VL, Bertoldi EG, Grutcki DM, Rech LG, Magalhães M; Análise e interpretação dos dados: Borges FK, Furtado MV, Rossini APW, Bertoluci C, Gonzalez VL, Bertoldi EG, Grutcki DM, Rech LG, Magalhães M, Polanczyk CA; Análise estatística: Borges FK, Furtado MV, Gonzalez VL, Polanczyk CA; Obtenção de financiamento: Borges FK, Polanczyk CA; Redação do manuscrito: Borges FK, Furtado MV, Bertoldi EG, Polanczyk CA; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Borges FK, Polanczyk CA.

## Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pelo FIPE, FAPERGS e UFRGS.

O presente estudo foi parcialmente financiado pela Siemens Health Care Diagnostics.

## Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Flávia Kessler Borges pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

## Referências

1. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof EL, Fleischmann KE, et al; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Society of Echocardiography; American Society of Nuclear Cardiology; Heart Rhythm Society; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine; Society for Vascular Surgery. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(22):e13-e118.
2. Kragelund C, Gronning B, Kober L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2005;352(7):666-75.
3. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2001;345(14):1014-21.
4. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Frieos F, Ferreira S, Ferreira A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation.* 2004;110(15):2168-74.
5. Ryding AD, Kumar S, Worthington AM, Burgess D. Prognostic value of brain natriuretic peptide in noncardiac surgery: a meta-analysis. *Anesthesiology.* 2009;111(2):311-9.
6. Karthikeyan G, Moncur RA, Levine O, Heels-Ansdell D, Chan MT, Alonso-Coello P, et al. Is a pre-operative brain natriuretic peptide or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes within 30 days of noncardiac surgery? A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(17):1599-606.
7. Schutt RC, Cevik C, Phy MP. Plasma N-terminal prohormone brain natriuretic peptide as a marker for postoperative cardiac events in high-risk patients undergoing noncardiac surgery. *Am J Cardiol.* 2009;104(1):137-40.
8. Rodseth RN, Padayachee L, Biccard BM. A meta-analysis of the utility of pre-operative brain natriuretic peptide in predicting early and intermediate-term mortality and major adverse cardiac events in vascular surgical patients. *Anaesthesia.* 2008;63(11):1226-33.
9. Mahla E, Baumann A, Rehak P, Watzinger N, Vicenzi MN, Maier R, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide identifies patients at high risk for adverse cardiac outcome after vascular surgery. *Anesthesiology.* 2007;106(6):1088-95.
10. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, et al; Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery; European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2009;30(22):2769-812.
11. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation.* 1999;100(10):1043-9.
12. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, et al; POISE Study Group. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371(9627):1839-47.
13. Feringa HH, Schouten O, Dunkelgrun M, Bax JJ, Boersma E, Elhendy A, et al. Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as long-term prognostic marker after major vascular surgery. *Heart.* 2007;93(2):226-31.
14. Bolliger D, Seeberger MD, Lurati Buse GA, Christen P, Rupinski B, Gurke L, et al. A preliminary report on the prognostic significance of preoperative brain natriuretic peptide and postoperative cardiac troponin in patients undergoing major vascular surgery. *Anesth Analg.* 2009;108(4):1069-75.
15. Yeh HM, Lau HP, Lin JM, Sun WZ, Wang MJ, Lai LP. Preoperative plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a marker of cardiac risk in patients undergoing elective non-cardiac surgery. *Br J Surg.* 2005;92(8):1041-5.
16. Feringa HH, Bax JJ, Elhendy A, de Jonge R, Lindemans J, Schouten O, et al. Association of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide with postoperative cardiac events in patients undergoing surgery for abdominal aortic aneurysm or leg bypass. *Am J Cardiol.* 2006;98(1):111-5.
17. Yun KH, Jeong MH, Oh SK, Choi JH, Rhee SJ, Park EM, et al. Preoperative plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentration and perioperative cardiovascular risk in elderly patients. *Circ J.* 2008;72(2):195-9.
18. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Increased perioperative N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels predict atrial fibrillation after thoracic surgery for lung cancer. *Circulation.* 2007;115(11):1339-44.
19. Suttner S, Lang K, Piper SN, Schultz H, Rohm KD, Boldt J. Continuous intra- and postoperative thoracic epidural analgesia attenuates brain natriuretic peptide release after major abdominal surgery. *Anesth Analg.* 2005;101(3):896-903. Retraction in *Anesth Analg.* 2011;112(5):1109.
20. Tayama K, Takamori S, Mitsuoka M, Hayashi A, Tamura K, Mifune H, et al. Natriuretic peptides after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg.* 2002;73(5):1582-6.
21. Chong CP, van Gaal WJ, Ryan JE, Burrell LM, Savige J, Lim WK. Troponin I and NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) do not predict 6-month mortality in frail older patients undergoing orthopedic surgery. *J Am Med Dir Assoc.* 2010;11(6):415-20.
22. Montagnana M, Lippi G, Regis D, Fava C, Viola G, Bartolozzi P, et al. Evaluation of cardiac involvement following major orthopedic surgery. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44(11):1340-6.
23. Goei D, van Kuijk JP, Flu WJ, Hoeks SE, Chonchol M, Verhagen HJ, et al. Usefulness of repeated N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurements as incremental predictor for long-term cardiovascular outcome after vascular surgery. *Am J Cardiol.* 2011;107(4):609-14.
24. Rajagopalan S, Croal BL, Reeve J, Bachoo P, Brittenden J. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is an independent predictor of all-cause mortality and MACE after major vascular surgery in medium-term follow-up. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;41(5):657-62.
25. Gibson SC, Payne CJ, Byrne DS, Berry C, Dargie HJ, Kingsmore DB. B-type natriuretic peptide predicts cardiac morbidity and mortality after major surgery. *Br J Surg.* 2007;94(7):903-9.
26. Cuthbertson BH, Amiri AR, Croal BL, Rajagopalan S, Alozaori O, Brittenden J, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting perioperative cardiac events in patients undergoing major non-cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2007;99(2):170-6.
27. Cuthbertson BH, Card G, Croal BL, McNeilly J, Hillis GS. The utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative cardiac events and mortality in patients undergoing major emergency non-cardiac surgery. *Anaesthesia.* 2007;62(9):875-81.
28. Demellis J, Panaretou M. Assessment of cardiac risk before non-cardiac surgery: brain natriuretic peptide in 1590 patients. *Heart.* 2006;92(11):1645-50.
29. Choi JH, Cho DK, Song YB, Hahn JY, Choi S, Gwon HC, et al. Preoperative NT-proBNP and CRP predict perioperative major cardiovascular events in non-cardiac surgery. *Heart.* 2010;96(1):56-62.
30. Rodseth RN, Lurati Buse GA, Bolliger D, Burkhardt CS, Cuthbertson BH, Gibson SC, et al. The predictive ability of pre-operative B-type natriuretic peptide in vascular patients for major adverse cardiac events. An individual patient data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(5):522-9.
31. Goei D, Schouten O, Boersma E, Welten GM, Dunkelgrun M, Lindemans J, et al. Influence of renal function on the usefulness of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a prognostic cardiac risk marker in patients undergoing noncardiac vascular surgery. *Am J Cardiol.* 2008;101(1):122-6.
32. DeFilippi C, van Kimmenade RR, Pinto YM. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing in renal disease. *Am J Cardiol.* 2008;101(3A):82-8.