

BNP: do Laboratório à Beira do Leito

* Luís Beck da Silva Neto
** Nadine Clausell

* Internista e Cardiologista. Doutor em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Fellow de Insuficiência Cardíaca pela Universidade de Ottawa, Canadá. Médico contratado do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

** Professora Adjunto da Faculdade de Medicina de Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Coordenadora do Grupo de Insuficiência Cardíaca do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Até meados de 1950, acreditava-se que a diurese era controlada por dois mecanismos neuro-hormonais: o sistema vasopressina (ADH) e o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). No entanto, ainda em relatos daquela década, acreditava-se existir um “terceiro fator”, o qual era pouco elucidado. Com a descrição de aumento de diurese associado a episódios paroxísticos de taquicardia supraventricular, passou-se a suspeitar que o terceiro fator estivesse ligado ao coração. Seguiu-se a clássica descrição do reflexo de Henry & Gauer, em que a dilatação atrial era capaz de aumentar a diurese.^{1,2} Posteriormente, com o advento da microscopia eletrônica, foi possível visualizar a presença de grânulos intracelulares nos miócitos atriais, em grande semelhança aos encontrados nas células endócrinas. A noção de que o coração possuía funções endócrinas ganhava fundamentação.³ A confirmação definitiva da ligação endócrina entre o coração e os rins foi definitivamente confirmada pelo clássico experimento de Bold e colaboradores, publicado em 1981.⁴ Neste experimento, extrato de músculo atrial foi injetado em ratos e observou-se rápido e potente efeito diurético e vasodilatador. Estava descoberto o fator natriurético atrial (ANF), um peptídeo circulante com propriedades natriuréticas, diuréticas e vasodilatadoras, posteriormente chamado peptídeo natriurético atrial (ANP). Desde então, um imenso número de investigações multidisciplinares foi conduzido para esclarecer o real papel deste peptídeo na patogênese das doenças cardiovasculares, na regulação da pressão arterial e na excreção de sal e água. Em 1988, um grupo de pesquisadores japoneses demonstrou a existência de um peptídeo natriurético tipo-ANF em cérebro de porcos e o nomeou *brain natriuretic peptide* (BNP).⁵ Inúmeros experimentos subsequentes demonstraram que o BNP era, de fato, produzido em miócitos cardíacos e que compartilhava receptores periféricos com o ANP. Hoje, o BNP (renomeado peptídeo natriurético tipo-B) tem alcançado importante papel na prática clínica cardiológica e seu uso clínico é brevemente revisado neste trabalho. Essas investigações se tornaram um excelente exemplo de pesquisa que evoluiu da bancada do laboratório à beira do leito do paciente.

Os peptídeos natriuréticos

O peptídeo natriurético atrial, o peptídeo natriurético tipo-B (também chamado de peptídeo natriurético cerebral), e o peptídeo natriurético tipo-C (CNP) constituem a família dos peptídeos natriuréticos.⁶ Seu papel principal é a participação na homeostase cardiovascular e na modulação do crescimento celular. O RNA mensageiro do fator natriurético atrial foi descrito em muitos tecidos, mas é particularmente abundante nos átrios cardíacos. Embora tenha sido o peptídeo natriurético tipo-B primeiramente isolado de homogenizados de cérebro, é também encontrado na circulação periférica. Sua principal origem é, de fato, o tecido miocárdico. Tanto o fator natriurético atrial como o peptídeo natriurético tipo-B são produzidos, normalmente, pelas células de músculo atrial, de onde são liberados. Entretanto, sob condições atípicas, como a doença estrutural miocárdica, o peptídeo natriurético tipo-B parece ser produzido em maior escala pelos ventrículos.⁷

As concentrações plasmáticas de fator natriurético atrial e peptídeo natriurético tipo-B aumentam em resposta à distensão do tecido atrial e parecem ser antagonistas dos efeitos da angiotensina

II no tônus vascular, na secreção de aldosterona, na reabsorção de sódio e no crescimento celular vascular. O peptídeo natriurético tipo-C é encontrado, predominantemente, no cérebro e em células endoteliais e as concentrações no plasma são muito baixas.⁸ Por isto, os peptídeos natriuréticos mais amplamente estudados em doenças cardiovasculares são o fator natriurético atrial e peptídeo natriurético tipo-B.

Peptídeo natriurético tipo-B como ferramenta diagnóstica

O peptídeo natriurético tipo-B tem se mostrado como uma ferramenta confiável diagnóstica na sala de emergência, como teste de rastreamento para pacientes com queixas de dispnéia. Um estudo multicêntrico prospectivo examinou 1586 pacientes com dispnéia aguda para testar a capacidade do peptídeo natriurético tipo-B de diferenciar pacientes com insuficiência cardíaca de pacientes com outras causas de falta de ar. Os resultados finais demonstraram que peptídeo natriurético tipo-B teve boa especificidade e alto valor preditivo negativo para excluir o diagnóstico de insuficiência cardíaca, com uma área sob a curva ROC (*receiver operating characteristic*) de 0.91. O estudo também confirmou a associação entre os níveis plasmáticos de peptídeo natriurético tipo-B e a severidade de insuficiência cardíaca, segundo a classificação funcional da *New York Heart Association* (NYHA). O mesmo estudo demonstrou que uma simples medida de peptídeo natriurético tipo-B era mais acurada para o diagnóstico de insuficiência cardíaca que os critérios de *Framingham* de insuficiência cardíaca e a escala do Exame Nacional de Saúde e Nutrição nos Estados Unidos (*National Health and Nutrition Examination - NHANES*).⁸ Curvas ROC sugerem que um ponto de corte de peptídeo natriurético tipo-B em 100pg/ml confere razoável habilidade de discernir pacientes com ou sem insuficiência cardíaca, com sensibilidade de 90%, especificidade de 76% e acurácia de 83%.⁸

Na arena de diagnóstico, como qualquer método novo, o peptídeo natriurético tipo-B está sujeito a análises de custo-efetividade. Um ensaio clínico randomizado aberto (BASEL) especialmente desenhado para análise de custo-efetividade, estudou 452 pacientes consecutivos com dispnéia na sala de emergência para uma abordagem com auxílio do BNP ou para uma abordagem convencional. O teste rápido de peptídeo natriurético tipo-B na sala de emergência associou-se com diminuição de 10% nas admissões hospitalares, redução no tempo médio de internação de 3 dias e economia média de \$1.800 dólares no custo médio do tratamento. Não houve aumento do índice de readmissões subsequentes. Este estudo é alvo de críticas metodológicas por seu delineamento aberto, no entanto trata-se da melhor evidência disponível no contexto de custo-efetividade do peptídeo natriurético tipo-B no manejo de dispnéia aguda na sala de emergência.⁹

Peptídeo natriurético tipo-B e o diagnóstico de disfunção diastólica

Estima-se que 40 a 50% dos pacientes com diagnóstico de insuficiência cardíaca têm função sistólica preservada, implicando em disfunção diastólica como o diagnóstico mais provável para essa condição. A prevalência de insuficiência cardíaca por disfunção diastólica aumenta com a idade, com uma incidência aproximada de 15 a 25% em pacientes com menos de 60 anos, 35 a 40% naqueles

entre 60 e 70 anos e 50% nos acima de 70 anos.¹⁰ O diagnóstico de insuficiência cardíaca por disfunção diastólica geralmente não pode ser distinguido de disfunção sistólica, apenas por meio de história e exame físico, radiografia de tórax e eletrocardiograma.¹¹ Clinicamente, o diagnóstico de desempenho diastólico anormal é baseado em exclusões, como por exemplo ausência de disfunção sistólica em pacientes com insuficiência cardíaca.

Krishnaswamy e colaboradores¹² estudaram a utilidade do peptídeo natriurético tipo-B em diagnosticar disfunção diastólica, além da presença de disfunção sistólica. A medida da fração de ejeção foi avaliada em 400 pacientes. Em 147 pacientes, a função ventricular foi considerada normal e os níveis de peptídeo natriurético tipo-B baixos, de 30 ± 36 pg/ml, enquanto naqueles com disfunção sistólica o peptídeo natriurético tipo-B foi de 416 ± 413 pg/ml. Pacientes com função sistólica preservada, mas com disfunção diastólica, tiveram valores de 391 ± 89 pg/ml ($p < 0.001$ comparados aos normais). A área sob a curva ROC para o peptídeo natriurético tipo-B detectar disfunção diastólica à ecocardiografia em pacientes com insuficiência cardíaca e função sistólica normal foi de 0.958 e para detectar qualquer anormalidade ecocardiográfica de 0.95.¹² Outros autores têm também relatado níveis elevados de peptídeo natriurético tipo-B em presença de disfunção diastólica.^{13,14}

Mais recentemente, Lubien e cols.¹⁵ estudaram 294 pacientes encaminhados para avaliação da função ventricular pela ecocardiografia, a fim de diferenciar os vários padrões de enchimento ventricular esquerdo detectados pelas leituras de Doppler em indivíduos com função sistólica normal. Foram excluídos pacientes com disfunção sistólica. Pacientes diagnosticados com qualquer evidência de disfunção diastólica tiveram concentração de peptídeo natriurético tipo-B de 286 ± 31 pg/ml, enquanto aqueles com ventrículo esquerdo normal tiveram peptídeo natriurético tipo-B de 33 ± 3 pg/ml. Pacientes com padrão de enchimento tipo restritivo à ecocardiografia apresentaram os mais altos níveis de peptídeo natriurético tipo-B (408 ± 66 pg/ml) e os sintomáticos tiveram seus níveis mais altos que todos os padrões de enchimento diastólico. A área abaixo da curva ROC do peptídeo natriurético tipo-B para detectar qualquer disfunção diastólica em pacientes com função sistólica normal foi de 0,92 (IC 95% 0,87 a 0,95; $p < 0,001$). Esse foi o primeiro estudo a avaliar os diferentes padrões de enchimento ventricular esquerdo à ecocardiografia com Doppler e concluir que um teste rápido de peptídeo natriurético tipo-B pode detectar com confiabilidade a presença de anormalidades diastólicas.

Esses estudos concluíram, todavia, que os níveis de peptídeo natriurético tipo-B, de modo isolado, não podem diferenciar entre disfunção sistólica e diastólica e que um peptídeo natriurético tipo-B normal, num contexto de função sistólica normal pode, provavelmente, descartar disfunção diastólica clinicamente significativa. De fato, para alguns pacientes, o achado de um peptídeo natriurético tipo-B normal pode dispensar a realização da ecocardiografia. Em pacientes com função sistólica normal e evidência clínica de insuficiência cardíaca, um nível elevado de peptídeo natriurético tipo-B pode substanciar o diagnóstico de disfunção diastólica.

Peptídeo natriurético tipo-B e monitorização hemodinâmica na insuficiência cardíaca

O exame físico tem demonstrado limitada confiabilidade para indicar o perfil hemodinâmico de pacientes com insuficiência cardíaca crônica.^{16,17} Um número de publicações tem sugerido que a “vasodilatação otimizada”, com o objetivo de normalizar as pressões de enchimento ventricular esquerdo e a resistência vascular sistêmica em pacientes com insuficiência cardíaca e ventrículo dilatado, resultam em um melhor desfecho que o tratamento empírico.^{18,19} Stevenson e colaboradores¹⁸ demonstraram, há mais de uma década, que pacientes com insuficiência cardíaca severa em lista de espera para transplante e capazes de responder à terapia otimizada, tinham mortalidade de 38%, em 1 ano, enquanto que os que não respondiam tinham mortalidade de 83% no mesmo período. Os benefícios da terapia otimizada com o auxílio do cateter de Swan Ganz residem na noção de que reduzir as pressões de enchimento ventricular para próximo do normal leva ao débito cardíaco ideal,¹⁸ o que pode ocorrer não somente pela redução da insuficiência mitral comumente encontrada nesses pacientes, mas também por diminuir o consumo de oxigênio do miocárdio.

Entretanto, a abordagem da “vasodilatação otimizada”

requer os cuidados de uma internação hospitalar em ambiente de tratamento intensivo e um procedimento invasivo para a inserção do cateter de Swan Ganz. Um simples exame de sangue, confiável em correlacionar com alterações da pressão de enchimento ventricular esquerdo durante o manejo da insuficiência cardíaca, poderá ser de grande valia.

Concentrações plasmáticas de peptídeo natriurético tipo-B não apenas refletem pressão de enchimento ventricular,²⁰ como também estão fortemente correlacionadas às mudanças da pressão capilar pulmonar durante a hospitalização ($r=0.73$, $p < 0.05$).²¹ Pacientes que não responderam à terapia com vasodilatação otimizada puderam ser identificados por meio de medidas de peptídeo natriurético tipo-B e eram, mais provavelmente, readmitidos.²¹ Assim sendo, o peptídeo natriurético tipo-B pode ser um meio efetivo de aprimorar o manejo intra-hospitalar de pacientes com insuficiência cardíaca severa, bem como permitir a possibilidade do uso de uma “terapia otimizada” ambulatorial, dispensando o auxílio do cateter de Swan Ganz.

Peptídeo natriurético tipo-B e fibrilação atrial

Fibrilação atrial é uma doença frequente entre idosos e/ou pacientes com insuficiência cardíaca. É sabido que o peptídeo natriurético tipo-B é uma ferramenta não invasiva, seguramente correlacionada com pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, sendo de fato um marcador de distensão miocárdica.²² Estudos têm demonstrado que fibrilação atrial é um determinante independente de aumento dos níveis de fator natriurético atrial.⁷ Embora o peptídeo natriurético tipo-B e, particularmente, o fator natriurético atrial, estejam supostamente elevados em pacientes com fibrilação atrial com ou sem disfunção ventricular, tem sido demonstrado que ambos os peptídeos tendem a diminuir após cardioversão elétrica bem sucedida.²³ Em estudo piloto realizado pelo autor, evidenciou-se que pacientes com BNP < 200 mg/dl apresentavam chance de 100% de estar em ritmo sinusal duas semanas após cardioversão elétrica eletiva. Pacientes com BNP > 200 mg/dl pertenciam a um grupo com maior chance de recidiva em 2 semanas.²⁴ Outros autores têm demonstrado que, em pacientes com fibrilação atrial, o peptídeo natriurético tipo-B está aumentado e o miocárdio atrial considerado como fonte da sua produção.²⁵ Outra evidência da correlação entre arritmias envolvendo dissincronia atrioventricular e níveis de peptídeo natriurético tipo-B tem origem em um estudo que demonstrou níveis de peptídeo natriurético tipo-B mais elevados em pacientes com marcapasso em modo VVI do que aqueles em modos DDD ou AAI.²⁶ Após a cardioversão atrial, o peptídeo natriurético tipo-B diminui gradualmente.²³

Peptídeo natriurético tipo-B e cardiopatia isquêmica

Um número significativo de estudos tem demonstrado que, após infarto agudo do miocárdio, níveis elevados de peptídeo natriurético tipo-B estão associados a infartos mais extensos,²⁷ maior a chance de remodelamento ventricular,²⁸ menor fração de ejeção²⁹ e maior risco de insuficiência cardíaca e morte.³⁰

Mais recentemente, o peptídeo natriurético tipo-B foi avaliado em todo o espectro das síndromes coronarianas agudas. Uma análise de subgrupos do estudo OPUS TIMI 16 revelou que níveis mais elevados de peptídeo natriurético tipo-B estavam associados com estenoses coronarianas $> 50\%$ e com testes de esforço positivo ($p < 0,001$).³¹

De Lemos e colaboradores³² relataram que, num contexto de síndrome coronariana aguda, um nível inicial de peptídeo natriurético tipo-B esteve correlacionado com risco de morte, insuficiência cardíaca ou infarto do miocárdio em 30 dias e 10 meses. Essa associação persistiu significativa em subgrupos de pacientes que apresentavam infarto agudo com elevação de segmento ST ($p < 0,02$), infarto sem elevação de ST ($p < 0,001$), e angina instável ($p < 0,001$). Os sobreviventes tinham um peptídeo natriurético tipo-B médio de 80 pg/ml e os pacientes que morreram dentro de 30 dias após o infarto inicial tinham níveis de peptídeo natriurético tipo-B médios de 153 pg/ml ($p < 0,001$). Esses achados foram independentes dos níveis de troponina, idade, presença ou ausência de insuficiência cardíaca, insuficiência renal ou alteração de segmento ST. Os autores concluíram que uma medida isolada de peptídeo natriurético tipo-B, obtida nos primeiros dias após o início de sintomas isquêmicos, teve poder preditivo para ser usado na estratificação de risco de pacientes em

todo o espectro das síndromes coronarianas agudas.

Peptídeo natriurético tipo-B recombinante no tratamento da insuficiência cardíaca

Por fim, o peptídeo natriurético tipo-B recombinante (nesiritide) tornou-se uma alternativa contemporânea na terapêutica da insuficiência cardíaca. Colucci e cols.³³ conduziram um ensaio-clínico randomizado para investigar o uso clínico de infusão intravenosa de nesiritide, um peptídeo natriurético tipo-B recombinante, em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada e demonstraram que o nesiritide é hemodinamicamente benéfico e melhora de modo significativo os sintomas de insuficiência cardíaca quando comparado ao placebo. No entanto, quando comparado ao tratamento convencional (com um agente vasoativo comumente empregado para tratamento em curto prazo de insuficiência cardíaca descompensada, como a dobutamina, milrinona, nitroglicerina ou nitroprussiato de sódio), nenhuma diferença significativa nos sintomas foi encontrada entre os grupos. Os autores concluíram que nesiritide é uma alternativa segura e uma importante associação ao tratamento inicial dos pacientes com insuficiência cardíaca descompensada.

Conclusão

O peptídeo natriurético tipo-B é um neurohormônio sintetizado no miocárdio atrial e ventricular e um indicador de pressões intra-cardíacas aumentadas. Pode estar aumentado devido a uma variedade de doenças cardíacas estruturais, como insuficiência cardíaca, disfunção sistólica ou diastólica, fibrilação atrial, isquemia aguda ou anormalidade valvular significativa. Neste sentido, o valor do peptídeo natriurético tipo-B reside no seu elevado valor preditivo negativo (» 96%). No entanto, o peptídeo natriurético tipo-B vem de fato se tornando: um teste de rastreamento para solicitações de ecocardiografia, independentemente da razão para a solicitação desta; uma ferramenta útil e confiável no diagnóstico de causa de dispnéia na sala de emergência e na avaliação da severidade da insuficiência cardíaca; um potencial marcador para monitorização hemodinâmica em pacientes com insuficiência cardíaca severa e um marcador prognóstico em pacientes que sofreram um infarto agudo do miocárdio. Citando Cleland por exemplo³⁴, há muito mais justificativa para solicitar BNP do que perfil lipídico em pacientes com cardiopatia isquêmica e insuficiência cardíaca, já que o BNP irá identificar pacientes de maior risco, nos quais o tratamento faz uma grande diferença. Por outro lado, colesterol é um indicador pobre da necessidade de uso de estatinas neste grupo de pacientes.

Muitas outras aplicações estão ainda sob investigação e alguns autores ousam comparar a utilidade do peptídeo natriurético tipo-B para doenças cardiovasculares ao papel da creatinina para pacientes com doença renal. Por fim, o peptídeo natriurético tipo-B intravenoso, como uma intervenção terapêutica, demonstrou-se tão efetivo quanto outras terapias convencionais no manejo da insuficiência cardíaca descompensada.

Referências Bibliográficas

1. Henry JP, Gauer OH, Reeves JL. Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow. *Circ Res* 1956; 4:85-90.
2. Gauer OH, Henry JP, Seiker HO. Cardiac receptors and fluid volume control. *Prog Cardiovasc Dis* 1961; 4:1-26.3. Kisch B. Electronmicroscopy of the atrium of the heart. *Exp Med Surg* 1956; 14:99-112.
4. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981; 28:89-94.
5. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332:78-81.
6. Wilkins MR, Redondo J, Brown LA. The natriuretic-peptide family. *Lancet* 1997; 349:1307-1310.
7. Rossi A, Enriquez S, Burnett JC, Lerman A, Abel MD, Seward JB.

Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation: a prospective hormonal and Doppler-echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1256-1262.

8. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid Measurement of B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure. *N Engl J Med* 2002; 347:161-167.

9. Mueller C, Scholer A, Laule K, Martina B, Schindler C, Buser P, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004; 350:647-654.

10. Wong WF, Gold S, Fukuyama O, Blanchette PL. Diastolic dysfunction in elderly patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989; 63:1526-1528.

11. Bonow RO, Udelson JE. Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. Mechanisms and management. *Ann Intern Med* 1992; 117:502-510.

12. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner E, et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 2001; 111:274-279.

13. Lang CC, Prasad N, McAlpine HM, MacLeod C, Lipworth BJ, MacDonald TM, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with isolated diastolic dysfunction. *Am Heart J* 1994; 127:1635-1636.

14. Yamamoto K, Burnett JC, Jougasaki M, Nishimura RA, Bailey KR, Saito Y, et al. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28:988-994.

15. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, et al. Utility of B-Natriuretic Peptide in Detecting Diastolic Dysfunction: Comparison With Doppler Velocity Recordings. *Circulation* 2002; 105:595-601.

16. Rohde LE, Beck da Silva L, Goldraich L, Grazziotin T, Palombini DV, Polanczyk CA, et al. Reliability and Prognostic Value of Traditional Signs and Symptoms in Outpatients with Congestive Heart Failure. *Can J Cardiol* 2004; 20:697-702.

17. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989; 261:884-888.

18. Stevenson LW, Tillisch JH, Hamilton M, Luu M, Chelimsky-Fallick C, Moriguchi J, et al. Importance of hemodynamic response to therapy in predicting survival with ejection fraction less than or equal to 20% secondary to ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 66:1348-1354.

19. Stevenson LW. Tailored therapy to hemodynamic goals for advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 1999; 1:251-257.

20. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96:509-516.

21. Kazanegra R, Van Cheng BS, 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; 7:21-29.

22. Maeda K, Takayoshi T, Wada A. 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*

23.Ohta Y, Shimada T, Yoshitomi H, Inoue SI, Murakami Y, Shimizu H, et al. Drop in plasma brain natriuretic peptide levels after successful direct current cardioversion in chronic atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2001; 17:415-420.

24.Beck da Silva L, de Bold AJ, Davies RA, Fraser M, Williams K, Struthers C, et al. Plasma natriuretic peptides predict successful cardioversion in patients with atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm. *Can J Cardiol* 2004; 10:(in press.)

25.Inoue SI, Murakami Y, Sano K, Katoh H, Shimada T. Atrium as a source of brain natriuretic polypeptide in patients with atrial fibrillation. *J Card Fail* 2000; 6:92-96.

26.Horie H, Tsutamoto T, Ishimoto N. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker for atrioventricular sequence in patients with pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22:282-290.

27.Arakawa N, Nakamura M, Aoki H, Hiramori K. Relationship between plasma level of brain natriuretic peptide and myocardial infarct size. *Cardiology* 1994; 85:334-340.

28.Nagaya N, Nishikimi T, Goto Y, Miyao Y, Kobayashi Y, Morii I, et al. Plasma brain natriuretic peptide is a biochemical marker for the prediction of progressive ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1998; 135:21-28.

29.Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Ikram H, Espiner EA, Turner JG, et al. Neuroendocrine prediction of left ventricular function and heart failure after acute myocardial infarction. The Christchurch Cardioendocrine Research Group. *Heart* 1999; 81:114-120.

30.Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97:1921-1929.

31.Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, Langer A, Caspi A, Berink P, et al. Oral glycoprotein IIb/IIIa inhibition with orbofiban in patients with unstable coronary syndromes (OPUS-TIMI 16) trial. *Circulation* 2000; 102:149-156.

32.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; 345:1014-1021.

33.Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, Abraham WT, Bourge RC, Johnson AD, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:246-253.

34.Cleland JCF, Goode K. Natriuretic peptides for heart failure. Fashionable? Useful? Necessary? *Eur J Heart Fail* 2004; 6:253-255.