

A utilidade diagnóstica e prognóstica dos péptidos natriuréticos em patologia médica

The role of natriuretic peptides in defining diagnosis and prognosis of medical diseases

João Silva Marques*

Resumo

Os péptidos natriuréticos, BNP e NT-proBNP, estão elevados em doentes que apresentam aumento da tensão na parede miocárdica. A sua determinação tem sido amplamente utilizada no diagnóstico de insuficiência cardíaca em doentes com dispneia. Os níveis séricos de BNP e NT-proBNP são afectados por variáveis como a idade, o género, o índice de massa corporal e a função renal. Mais recentemente, tem sido investigada a elevação dos seus níveis em doentes com síndrome coronária aguda, doença aterosclerótica coronária estável, doença pulmonar obstrutiva crónica, hipertensão pulmonar e sépsis. Nesta revisão abordamos o valor diagnóstico e prognóstico dos péptidos natriuréticos no espectro de patologias do âmbito da medicina interna.

Palavras chave: BNP, Medicina Interna, Prognóstico.

Abstract

Natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP, are increased in patients who have high myocardial wall tension. They have been extensively used to diagnose heart failure in patients presenting with dyspnoea. BNP and NT-proBNP serum levels are influenced by variables such as age, gender, body mass index and renal function. More recently, their elevation in acute coronary syndromes, stable coronary heart disease, chronic obstructive lung disease, pulmonary hypertension and sepsis has been investigated. We review the diagnostic and prognostic value of circulating natriuretic peptides in the assessment of several medical diseases.

Key words: BNP, Internal Medicine, prognosis.

Os péptidos natriuréticos

Em 1981, de Bold e seus colaboradores descobriram que a infusão endovenosa de extracto auricular em ratos levava ao surgimento de natriurese abundante.¹ Este achado conduziu à descoberta do péptido natriurético auricular (ANP),² o primeiro de uma família de proteínas com propriedades natriuréticas, diuréticas e vasodilatadoras. Investigações subsequentes vieram a identificar outros membros desta família de péptidos natriuréticos: o péptido natriurético tipo B (*brain*) (BNP) e o péptido natriurético tipo C (CNP).

O ANP é libertado das aurículas em resposta ao estiramento. Na espécie humana também o BNP, inicialmente descoberto em tecido cerebral, é libertado do coração, preferencialmente dos ventrículos, e os

seus efeitos são semelhantes aos do ANP (Fig. 1). O CNP está confinado ao endotélio vascular e sistema nervoso central e tem efeitos modestos a nível natriurético e vasodilatador.

O gene do BNP está localizado no cromossoma 1 e codifica o pré-proBNP, uma proteína de 134 aminoácidos, que é clivada em proBNP, composto por 108 aminoácidos. O proBNP é, por sua vez, clivado pelo enzima proteolítico furina na forma biologicamente activa, o BNP, de 32 aminoácidos, e no seu segmento N-terminal (NT-proBNP).³

Os estímulos responsáveis pela libertação de BNP são o aumento do volume ventricular, a sobrecarga de pressão e o aumento da tensão na parede do miocárdio deles resultantes.^{4,5}

O BNP e NT-proBNP são produzidos em quantidades equimolares pelos miócitos ventriculares, mas o NT-proBNP tem uma semi-vida mais longa.^{6,7} Este facto leva a que, apesar de não haver significativas diferenças de concentração entre estes dois péptidos em indivíduos normais, esta se torne notória em doentes com disfunção ventricular esquerda. Nestes doentes, os níveis de NT-proBNP são cerca de quatro

*Interno de Cardiologia

Docente livre de Farmacologia (Instituto de Farmacologia e Neurociências da FML)
Hospital Distrital de Santarém

Recebido para publicação a 18.07.07

Aceite para publicação a 11.03.08

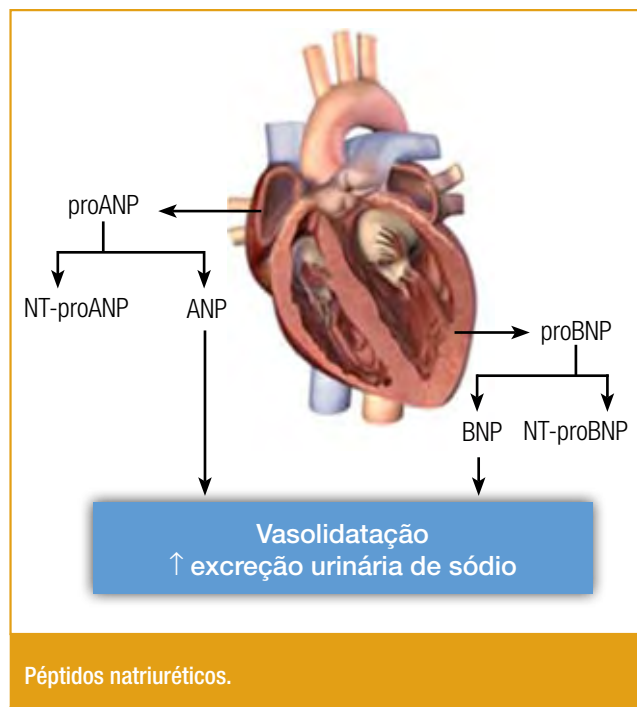


FIG. 1

vezes superiores aos de BNP.⁸

Os efeitos cardiovasculares dos peptídeos natriuréticos prendem-se com a diminuição da pré-carga por aumento da permeabilidade vascular⁹ e aumento da natriurese e da capacitância venosa, por diminuição do tónus simpático.^{10,11} A nível renal, os peptídeos natriuréticos aumentam a pressão de filtração glomerular por dilatação da arteríola aferente e contracção da eferente¹² e interferem nos mecanismos de absorção e secreção tubulares,¹³ levando a natriurese. A nível central, eles inibem a sede¹⁴ e diminuem a activação simpática.¹⁵

Péptidos natriuréticos e Insuficiência Cardíaca

No diagnóstico diferencial de dispneia no serviço de urgência

Foi no contexto de dispneia no serviço de urgência (SU) que a utilidade da determinação de BNP foi melhor estudada e validada. A sua determinação mostrou ser um método sensível e específico na diferenciação entre dispneia de causa cardíaca e pulmonar.¹⁶ Os doentes com diagnóstico final de insuficiência cardíaca apresentaram valores de BNP significativamente superiores aos que tiveram diagnóstico de patologia

pulmonar (759 ± 799 pg/ml vs. 61 ± 92 pg/ml).¹⁶ Um valor de BNP de 94 pg/ml teve uma sensibilidade de 86% e especificidade de 98%, com uma capacidade de diferenciação de IC de doença pulmonar de 91%.¹⁶ Mesmo em doentes que se apresentaram no SU com antecedentes de DPOC, o valor de BNP conseguiu distinguir aqueles que apresentavam dispneia devido a disfunção cardíaca daqueles que apresentavam dispneia de causa respiratória.¹⁶

Num estudo semelhante, em 1586 doentes, a determinação de BNP voltou a mostrar ser melhor que os dados da história clínica, exame físico e outras determinações laboratoriais a prever insuficiência cardíaca como causa da dispneia.¹⁷ O poder diagnóstico de 100pg/ml foi de 83,4% com um valor preditivo negativo de 96% para um BNP <50pg/ml.¹⁷ O valor de BNP mostrou ter poder preditivo de IC independente das outras variáveis. Também mostrou relacionar-se com a classe funcional da NYHA de IC.¹⁷ A dispneia de causa pulmonar em doentes com história de IC é uma dificuldade diagnóstica na interpretação dos valores de BNP, por haver alguma sobreposição da gama de concentrações de BNP entre estes grupos diagnósticos.

Num estudo prospectivo controlado e aleatorizado de 452 doentes que se apresentaram num SU por dispneia aguda, a determinação rápida de BNP melhorou a avaliação e tratamento com diminuição do tempo de permanência e dos custos do tratamento.¹⁸ A utilização do teste de BNP no SU reduziu significativamente o tempo até ao tratamento adequado da patologia, resultando num menor número de doentes internados e menor proporção de doentes com necessidade de transferência para Unidade de Cuidados Intensivos.¹⁸ O tempo médio de internamento foi reduzido em 3 dias e os custos com tratamento foram significativamente menores. Não houve impacto na mortalidade.¹⁸

Péptidos natriuréticos e factores que influenciam os valores de diagnóstico (Quadro I)

Os valores de NT-proBNP são afectados pela idade e género, que devem ser tidos em conta na interpretação dos resultados.^{19,20} Na população geral, a determinação de NT-proBNP tem valor equivalente à determinação de BNP na predição de IC.^{19,20} Ambos apresentam boa sensibilidade e especificidade no diagnóstico de IC. Ambos aumentam significativamente com a idade e

estão mais elevados no sexo feminino,^{19,20} pelo que há necessidade de estabelecer valores de referência específicos, tomando em conta estas variáveis.

Foi demonstrado que a insuficiência renal influencia o valor limite de BNP para diagnóstico de dispneia relacionada com IC.²¹ Também os valores de NT-proBNP no diagnóstico de dispneia por IC são influenciados pela função renal.²² Num estudo em 381 doentes, os valores limite de diagnóstico de dispneia de causa cardíaca subiram de 1360pg/ml de NT-proBNP e 290pg/ml de BNP em doentes com taxa de filtrado glomerular (TFG) 60-89ml/min/1,73m² para 6550pg/ml e 515pg/ml, respectivamente, em doentes com TFG 15-29ml/min/1,73m².²²

Os níveis séricos de BNP mostraram ser inversamente proporcionais ao índice de massa corporal (IMC) em doentes sem IC^{23,24} e com IC.²⁵ Foram apontados como possíveis mecanismos, o aumento da depuração dos péptidos natriuréticos^{26,27} e a redução da secreção de BNP em doentes obesos.^{28,29} Quando ajustado a outras variáveis, a obesidade continua a ser um factor independente de menor concentração de BNP e NT-proBNP circulantes.³⁰ Nos doentes obesos os valores de BNP apresentaram-se abaixo do limite de diagnóstico mais frequentemente que os de NT-proBNP, mas ambos apresentam sensibilidade diminuída nesta população.³⁰

Assim, quando se definem limiares de diagnóstico de IC devem ter-se em conta a idade, o sexo, o IMC e a função renal dos doentes.

BNP vs NT-proBNP

Alguns estudos compararam a determinação de BNP e NT-proBNP no diagnóstico e prognóstico de IC. Num subestudo do Val-HeFT, que incluiu 3916 doentes, ambos foram afectados de forma semelhante pela idade, fracção de ejeção do ventrículo esquerdo (VE), diâmetro do VE e depuração da creatinina.³¹ No entanto, o NT-proBNP foi superior a prever mortalidade, morbidade e hospitalização por IC.³¹ Estes dados são apoiados por outros estudos que sugerem um maior poder discriminativo do NT-proBNP face ao BNP, ainda que ligeiro.^{15,32}

Outros autores não conseguiram discriminar diferenças na acuidade diagnóstica dos dois testes,^{33,34} pelo que continua não completamente resolvida a questão de qual o melhor teste e, assim, tanto o BNP como o NT-proBNP continuam a ser usados na prática clínica com ampla evidência a validar a utilização de ambos.

QUADRO I

Factores que influenciam os valores séricos de BNP e NT-proBNP

Variáveis	Efeito sobre os níveis de BNP/ NT-proBNP
Idade	↑
Género Feminino	↑
Insuficiência Renal	↑
Obesidade	↓

Poder prognóstico do BNP e NT-proBNP

Uma revisão sistemática³⁵ procurou responder à questão de qual era o poder discriminativo de prognóstico do BNP. Concluiu que o BNP é um forte indicador de prognóstico em doentes assintomáticos e em doentes com IC em todos os estádios da doença.³⁵ Doentes em que o BNP não diminui em resposta ao tratamento parece estarem em risco particularmente elevado de morte ou eventos cardiovasculares.

Os estudos que incluíram determinações de BNP antes e após tratamento, mostraram que os valores após estabilização com tratamento foram melhores preditores de morte e novos eventos que os valores iniciais de BNP.³⁶⁻⁴¹

Mesmo em doentes assintomáticos, a mortalidade relacionou-se com o valor de BNP, apesar de ainda não estar estabelecido se existe uma relação contínua ou se o prognóstico é definido por intervalos de valores de BNP. Assim, nos 4 e 5 anos dos estudos que focaram este tema, o risco de morte duplicou mesmo quando se usaram valores limite de BNP baixos (BNP ≥ 17.9 pg/ml no estudo de McDonagh *et al.*, ou BNP ≥ 20.0 pg/ml no sexo masculino e BNP ≥ 23.3 pg/ml no sexo feminino no estudo de Wang *et al.*).^{42,43}

O BNP foi comparado com o NT-proBNP em apenas um modelo multivariado.⁴⁴ Tanto o logaritmo (log) do BNP como o do NT-proBNP mostraram significado estatístico na análise univariada, mas apenas o logBNP se manteve significativo na análise multivariada.⁴⁴

O BNP de admissão mostrou ser um predictor de mortalidade intra-hospitalar em doentes com insuficiência cardíaca aguda, quer com função sistólica deprimida, quer preservada, independentemente de outras variáveis clínicas e laboratoriais.⁴⁵ Em doentes com IC, o risco relativo de morte aumentou 35% por

cada aumento de 100pg/ml de BNP.³⁵

Nos doentes admitidos no SU com dispneia a determinação de NT-proBNP relacionou-se com a mortalidade a 1 ano, independentemente da causa de dispneia.⁴⁶

Em doentes com doença coronária, quer estável, quer aguda, os péptidos natriuréticos têm papel predictor independente de mortalidade.^{47,48,49}

Péptidos natriuréticos e doença isquémica coronária

A hipóxia aguda aumenta a expressão do gene do BNP⁵⁰ e leva a aumento da libertação de BNP do miocárdio.⁵¹ O aumento de BNP ocorre imediatamente após a indução de isquemia e relaciona-se com o grau de isquemia a que o miocárdio foi sujeito.^{52,53,54} O BNP mostrou ser um marcador de prognóstico independente de variáveis hemodinâmicas e outros marcadores bioquímicos em doentes com diagnóstico de síndrome coronária aguda.^{47,48,55}

O papel dos péptidos natriuréticos no diagnóstico de síndrome coronária aguda está menos bem esclarecido. A adição de BNP aos marcadores de necrose miocárdica mostrou aumentar a sensibilidade no diagnóstico de síndrome coronária aguda à custa de uma diminuição da especificidade, num estudo não controlado.⁵⁶ Assim, poderá ter um papel na exclusão deste diagnóstico.

Não é necessário haver necrose para se dar o aumento dos valores de BNP, já que a isquemia transitória, em humanos e animais, induz aumento de BNP e da transcrição do seu gene na ausência de lesão celular miocárdica.^{50,51,57} Numa população com angina estável estudada prospectivamente, o BNP relacionou-se com o risco de eventos cardiovasculares futuros, independentemente da função ventricular e outros marcadores de risco conhecidos.⁵⁸ A determinação de NT-proBNP em doentes com sinais ou sintomas de doença coronária estável demonstrou ser um marcador de mortalidade e deu informação prognóstica adicional em relação aos factores de risco convencionais e à avaliação da função ventricular.⁴⁹

Péptidos natriuréticos e doenças pulmonares

Nos doentes com antecedentes de doença pulmonar o diagnóstico de causas de dispneia está dificultado. Neste grupo de doentes as co-morbilidades são ainda um maior desafio de diagnóstico. Neste contexto,

a IC é frequente, podendo representar mais de um terço das causas de ida ao SU.⁵⁹ A utilização da determinação de BNP nestes doentes mostrou reduzir a necessidade de internamento, reduzir o tempo de internamento e os seus custos, sem efeitos significativos na mortalidade intra-hospitalar.⁵⁹

A determinação de NT-proBNP relacionou-se com a mortalidade a 1 ano após a ida ao SU por dispneia, independentemente da sua causa.⁴⁶

Foram descritas concentrações elevadas de BNP resultantes de hipertensão pulmonar secundária a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC),⁶⁰ mesmo na ausência de falência ventricular esquerda.⁶¹ Esta elevação pode sugerir *cor pulmonale*.⁶² Em doentes com DPOC, a determinação de BNP relacionou-se com a hipertensão pulmonar e foi um predictor de mortalidade independente da hipoxemia e da limitação funcional pulmonar.⁶³

A utilidade da determinação de BNP em doentes com hipertensão pulmonar primária também já foi demonstrada. A elevação de BNP relaciona-se com a limitação funcional dos doentes e está em paralelo com as alterações hemodinâmicas e a existência de IC direita.⁶⁴

Os doentes com síndrome de dificuldade respiratória aguda (ARDS) apresentam elevação da concentração de BNP.⁶⁵ Apesar desse facto, a determinação de BNP é útil no diagnóstico diferencial entre edema pulmonar agudo de causa cardiogénica (EAP) e ARDS, em doentes admitidos em Unidades de Cuidados Intensivos com insuficiência respiratória hipoxémica e infiltrados pulmonares bilaterais. Os doentes com ARDS apresentam concentrações inferiores de BNP.⁶⁶ No espectro de níveis séricos apresentados pelos doentes com ARDS ou EAP, a elevação da concentração de BNP relaciona-se com a mortalidade hospitalar, sendo independente do valor prognóstico do score APACHE II.⁶⁶

A relação entre o valor de BNP e a pressão em cunha capilar pulmonar é controversa, já que há dados que a suportam,⁶⁷ mas, noutros estudos, esta correlação foi modesta.⁶⁶

Péptidos natriuréticos no choque séptico

Foram observadas elevações de BNP⁶⁸ e NT-proBNP⁶⁹ em doentes com choque séptico. Foi sugerido que a elevação dos péptidos natriuréticos possa reflectir, no choque séptico, disfunção miocárdica como ocorre na IC. Os doentes em sépsis e choque séptico apresentam

alterações hemodinâmicas como aumento do volume diastólico, das pressões de ambos os ventrículos e aumento da pressão arterial pulmonar (PSAP), que podem explicar o aumento de péptidos natriuréticos circulantes. Nem todos os estudos são consensuais na avaliação da relação entre BNP e pressão em cunha capilar pulmonar no contexto de UCI.^{67,70} Para isso pode contribuir o facto de a disfunção cardíaca durante a sépsis ser complexa, podendo estar envolvida disfunção sistólica ou diastólica, com envolvimento ventricular direito ou esquerdo.^{71,72}

Um estudo procurou verificar qual dos péptidos natriuréticos, ANP ou BNP, se relacionava com a disfunção cardíaca.⁷³ Nele, o BNP foi o único a relacionar-se com a função sistólica.⁷⁴ No entanto, o valor de BNP não se relacionou com a classificação APACHE II e não foi capaz de diferenciar os sobreviventes dos não sobreviventes.⁷⁴

O BNP está elevado em modelos animais de endotoxemia.⁷⁵ Tem sido questionado se a expressão e secreção de BNP na endotoxemia se deve apenas às alterações hemodinâmicas. Foi descrita uma potenciação da transcrição do gene do BNP por lipopolisacáridos, não mediada por outras citocinas e independente da carga mecânica cardíaca, em modelos animais.⁷⁵ Este facto é apoiado por também haver níveis aumentados de endotoxinas noutras patologias que cursam com elevação de péptidos natriuréticos, como a IC.⁷⁶ Conhece-se o papel deletério sobre a contracção cardíaca exercido pelas endotoxinas.^{77,78} Estes dados levaram à investigação do papel das endotoxinas na modelação da expressão e secreção de péptidos natriuréticos em humanos. Estudos *in vitro* demonstraram que cardiomiócitos em cultura estimulados com IL-1 β tinham aumento da expressão génica de BNP.^{79,80} Em culturas de cardiomiócitos, a estimulação com interleucinas da família IL-6 leva a aumento da secreção de BNP.⁸¹ Estes achados apoiam a hipótese de que citocinas modulem os níveis séricos de BNP no choque séptico, independentemente de variáveis hemodinâmicas.

Vários estudos verificaram altos níveis de BNP e NT-proBNP em doentes em choque séptico.^{68,82,83,84} O NT-proBNP mostrou ser um marcador independente de prognóstico^{83,84} e pode mesmo ser um mais forte predictor de morte que o *score APACHE II*.⁷⁰ No choque séptico em doentes oncológicos o valor de NT-proBNP, o *Logistic Organ Dysfunction score* e o transplante recente de células hematopoiéticas foram

predictores de mortalidade.⁸² Na análise multivariada, o valor de NT-proBNP ao 2º dia de internamento foi o único parâmetro que se relacionou com o prognóstico.⁸²

A avaliação dos péptidos natriuréticos na sépsis pode ter valor prognóstico e não está dependente apenas de variáveis hemodinâmicas, mas é também reflexo da resposta inflamatória desencadeada.

Conclusão

A utilização da determinação de BNP e NT-proBNP poderá ter valor prognóstico em patologia cardiovascular, pneumológica e em doentes críticos. O recurso a estes testes está amplamente validado no diagnóstico diferencial de dispneia em ambiente de urgência. Apesar de começar a surgir evidência no sentido de generalizar a utilização dos péptidos natriuréticos na definição do prognóstico, ainda não é claro se o reconhecimento de doentes em risco pode levar a atitudes terapêuticas com impacto positivo na morbimortalidade. Assim, são necessários mais estudos para validar a sua utilização generalizada em patologia médica, numa perspectiva de custo-eficácia.

O conhecimento dos vários factores que podem levar à libertação dos péptidos natriuréticos é importante na interpretação do valor de BNP e NT-proBNP. Variáveis como o sexo, idade e IMC devem ser integrados com dados laboratoriais e clínicos. ■

Bibliografia

1. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* 1981; 28: 89-94.
2. Kangawa K, Matsuo H. Purification and complete amino acid sequence of a -human atrial natriuretic polypeptide (a-hANP). *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 118: 131-139.
3. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NTpro) BNP. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 257-260.
4. Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. *J Clin Invest* 1995; 96: 1280-1287.
5. 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: 825- 832.
6. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59: 132- 142.
7. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4: 72- 80.
8. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG et al. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impair-

- ment. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 287.
9. Wijeyaratne CN, Moulton PJA. The effect of a human atrial natriuretic peptide on plasma volume and vascular permeability in normotensive subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 343-346.
 10. Schultz HD, Gardner DG, Deschepper CF, Coleridge HM, Coleridge JC. Vagal C-fiber blockade abolishes sympathetic inhibition by atrial natriuretic factor. *Am J Physiol* 1988; 155: R6-R13.
 11. Yang RH, Jin HK, Wyss JM, Chen YF, Oparil S. Pressor effect of blocking atrial natriuretic peptide in nucleus tractus solitarius. *Hypertension* 1992; 19: 198-205.
 12. Marin-Grez M, Fleming JT, Steinhausen M. Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature* 1986; 324: 473-476.
 13. Harris PJ, Thomas D, Morgan TO. Atrial natriuretic peptide inhibits angiotensin-stimulated proximal tubular sodium and water reabsorption. *Nature* 1987; 326: 697-98.
 14. Burrell LM, Lambert HJ, Baylis PH. Effect of atrial natriuretic peptide on thirst and arginine vasopressin release in humans. *Am J Physiol* 1991; 260: R475-R479.
 15. Steele MK, Gardner DG, Xie PL, Schultz HD. Interactions between ANP and ANG II in regulating blood pressure and sympathetic outflow. *Am J Physiol* 1991; 260: R1145-R1151.
 16. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 202-209.
 17. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002; 347: 161-167.
 18. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med*. 2004; 350: 647-654.
 19. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 976-982.
 20. Costello-Boerigter LC, Boerigter G, Redfield MM, et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 345-353.
 21. McCullough PA, Duc P, Omland T, et al. B-type Natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the breathing not properly multinational study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 571- 579.
 22. Chenevier-Gobeaux C, Claessens YE, Voyer S, Desmoulin D, Ekindjian OG. Influence of renal function on N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients admitted for dyspnoea in the Emergency Department: comparison with brain natriuretic peptide (BNP). *Clin Chim Acta*. 2005; 361: 167-175.
 23. Wang TJ, Larson MG, Levy D et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol* 2002; 90: 254-258.
 24. Wang TJ, Larson MG, Levy D et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004; 109: 594-600.
 25. Mehra MR, Uber PA, Park MH et al. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1590-1595.
 26. Sarzani R, Dessi-Fulgheri P, Paci VM et al. Expression of natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues. *J Endocrinol Invest* 1996; 19: 581- 585.
 27. Dessi-Fulgheri P, Sarzani R, Rappelli A. The natriuretic peptide system in obesity-related hypertension: new pathological aspects. *J Nephrol* 1998; 11: 296-299.
 28. Licata G, Volpe M, Scaglione R et al. Salt-regulating hormones in young normotensive obese subjects: effects of saline load. *Hypertension* 1994; 23: 120-124.
 29. Morabito D, Vallotton MB, Lang U. Obesity is associated with impaired ventricular protein kinase C-MAP kinase signaling and altered ANP mRNA expression in the heart of adult Zucker rats. *J Investig Med* 2001; 49: 310-318.
 30. Krauser DG, Lloyd-Jones DM, Chae CU et al. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy. *Am Heart J*. 2005; 149: 744-750.
 31. Masson S, Latini R, Anand IS et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem*. 2006; 52: 1528-1538.
 32. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and NT-proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease. *Clin Chim Acta*. 2004; 341: 41-48.
 33. El Mahmoud R, Alibay Y, Brun-Ney D et al. Type B natriuretic peptide (BNP) versus n-terminal type B natriuretic propeptide in the diagnosis of cardiac failure in the elderly over 75 population. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2006; 99: 201-207.
 34. Alibay Y, Beauchet A, El Mahmoud R et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnea. *Biomed Pharmacother* 2005; 59: 20-24.
 35. Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ* 2005; 330: 625.
 36. Wijesundera HC, Hansen MS, Stanton E, et al. Neurohormones and oxidative stress in nonischemic cardiomyopathy: relationship to survival and the effect of treatment with amlodipine. *Am Heart J* 2003; 146: 291-297.
 37. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003; 107: 1278-1283.
 38. Matsui T, Tsutomoto T, Maeda K, Kusukawa J, Kinoshita M. Prognostic value of repeated 123I-metaiodobenzylguanidine imaging in patients with dilated cardiomyopathy with congestive heart failure before and after optimized treatments— comparison with neurohumoral factors. *Circ J* 2002; 66: 537-543.
 39. Maeda K, Tsutomoto T, Wada A et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1587-1593.
 40. Cheng V, Kazanegra R, Garcia A et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 386-391.
 41. Bettencourt P, Ferreira S, Azevedo A, Ferreira A. Preliminary data on the potential usefulness of B-type natriuretic peptide levels in predicting outcome after hospital discharge in patients with heart failure. *Am J Med* 2002; 113: 215-219.
 42. Wang TJ, Larson MG, Levy D et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004; 350: 655-663.
 43. McDonagh TA, Cunningham AD, Morrison CE et al. Left ventricular dysfunction, natriuretic peptides, and mortality in an urban population. *Heart* 2001; 86: 21-26.
 44. Berger R, Huelsman M, Strecker K et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105: 2392-2397.
 45. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO et al. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1943-1950.
 46. Januzzi JL, Sakhujia R, O'donoghue M et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide testing for prediction of 1-year mortality in patients with dyspnea treated in the emergency department. *Arch Intern Med* 2006; 166: 315-320.
 47. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1014-1021.
 48. Sabatine S, Morrow DA, de Lemos JA et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002; 105: 1760-1763.

49. Kragelund C, Grønning B, Køber 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: 666-675.
50. Goetze JP, Gore A, Moller CH et al. Acute myocardial hypoxia increases BNP gene expression. *FASEB J* 2004; 18: 1928-1930.
51. Toth M, Vuorinen KH, Vuolteenaho O et al. Hypoxia stimulates release of ANP and BNP from perfused rat ventricular myocardium. *Am J Physiol* 1994; 266: H1572-H1580.
52. Palumbo B, Siepi D, Lupattelli G et al. Usefulness of brain natriuretic peptide levels to discriminate patients with stable angina pectoris without and with electrocardiographic myocardial ischemia and patients with healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004; 94: 780-783.
53. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA et al. Acute changes in circulating natriuretic peptide levels in relation to myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1988-1995.
54. Marumoto K, Hamada M, Hiwada K. Increased secretion of atrial and brain natriuretic peptides during acute myocardial ischemia induced by dynamic exercise in patients with angina pectoris. *Clin Sci* 1995; 88: 551-556.
55. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1264-1272.
56. Brown AM, Sease KL, Robey JL, Shofer FS, Hollander JE. The impact of B-type natriuretic peptide in addition to troponin I, creatine kinase-MB, and myoglobin on the risk stratification of emergency department chest pain patients with potential acute coronary syndrome. *Ann Emerg Med* 2007; 49: 153-163.
57. Tateishi J, Masutani M, Ohyanagi M et al. Transient increase in plasma brain (B-type) natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 2000; 23: 776-780.
58. Schnabel R, Lubos E, Rupprecht HJ et al. B-type natriuretic peptide and the risk of cardiovascular events and death in patients with stable angina: results from the AtheroGene study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 552-558.
59. Mueller C, Laule-Kilian K, Frana B et al. Use of B-type natriuretic peptide in the management of acute dyspnea in patients with pulmonary disease. *Am Heart J* 2006; 151: 471-477.
60. Ishii J, Nomura M, Ito M et al. Plasma concentration of brain natriuretic peptide as a biochemical marker for the evaluation of right ventricular overload and mortality in chronic respiratory disease. *Clin Chim Acta* 2000; 301: 19-30.
61. Leuchte HH, Neurohr C, Baumgartner R et al. Brain natriuretic peptide and exercise capacity in lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 360-365.
62. Bando M, Ishii Y, Sugiyama Y, Kitamura S. Elevated plasma brain natriuretic peptide levels in chronic respiratory failure with cor pulmonale. *Respir Med* 1999; 93: 507-514.
63. Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 744-750.
64. Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 764-770.
65. 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: 66-71.
66. Karpaliotis D, Kirtane AJ, Ruisi CP et al. Diagnostic and prognostic utility of brain natriuretic peptide in subjects admitted to the ICU with hypoxic respiratory failure due to noncardiogenic and cardiogenic pulmonary edema. *Chest* 2007; 131: 964-971.
67. Forfia P, Watkins S, Rame J et al. Relationship between B-type natriuretic peptides and pulmonary capillary wedge pressure in the intensive care unit. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1667-1671.
68. Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y et al. Brain natriuretic peptide: a marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med* 2004; 32: 660-665.
69. Hoffmann U, Bruckmann M, Bertsch T et al. Increased plasma levels of NT-proANP and NT-proBNP natriuretic peptide as markers of cardiac depression in septic patients[abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(Suppl A): 170A.
70. Januzzi JL, Morss A, Tung R et al. Natriuretic peptide testing for the evaluation of critically ill patients with septic shock in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Crit Care* 2006; 10: R37.
71. Jardin F, Brun-Ney D, Auvert B, Beauchet A, Bourdarias JP. Sepsis-related cardiogenic shock. *Crit Care Med* 1990; 18: 1055-1060.
72. Poelaert J, Declercq C, Vogelaers D, Colardyn F, Visser CA. Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive Care Med* 1997; 23: 553-560.
73. Witthaut R, Busch C, Fraunberger P 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: 1696-1702.
74. Tomaru Ki K, Arai M, Yokoyama T et al. Transcriptional activation of the BNP gene by lipopolysaccharide is mediated through GATA elements in neonatal rat cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 2002; 34: 649-659.
75. Anker SD, Egerer KR, Volk HD, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1426-1430.
76. Court O, Kumar A, Parrillo JE, Kumar A. Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care* 2002; 6: 500-508.
77. Perera PY, Qureshi N, Christ WJ, Stütz P, Vogel SN. Lipopolysaccharide and its analog antagonists display differential serum factor dependencies for induction of cytokine genes in murine macrophages. *Infect Immun* 1998; 66: 2562-2569.
78. Thaik CM, Calderone A, Takahashi N, Colucci WS. Interleukin-1 β modulates de growth and phenotype of neonatal rat cardiac myocytes. *J Clin Invest* 1995; 96: 1093-9.
79. He Q, LaPointe MC. Interleukin-1 β regulation of the human brain natriuretic peptide promoter involves Ras-, Rac-, and p38 kinase-dependent pathways in cardiac myocytes. *Hypertension* 1999; 33: 283-289.
80. Kuwahara K, Saito Y, Harada M et al. Involvement of cardiotrophin-1 in cardiac myocyte-nonmyocyte interactions during hypertrophy of rat cardiac myocytes in vitro. *Circulation* 1999; 100: 1116-1124.
81. Chua G, Kang-Hoe L. Marked elevations in N-terminal brain natriuretic peptide levels in septic shock. *Crit Care* 2004; 8: R248-R250.
82. Brueckmann M, Huhle G, Lang S et al. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with severe sepsis. *Circulation* 2005; 112: 527-534.
83. Roch A, Allardet-Servent J, Michelet P 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: 1001-1007.
84. Mokart D, Sannini A, Brun JP et al. NT-proBNP as an early prognostic factor in cancer patients developing septic shock. *Crit Care* 2007; 11: R37.