

Associação de BNP com Isquemia na Cintilografia Miocárdica e Morte em Pacientes da Unidade de Dor Torácica

BNP was Associated with Ischemic Myocardial Scintigraphy and Death in Patients at Chest Pain Unit

Jader Cunha de Azevedo^{1,2,3}, Bruno Cezario Costa Reis³, Nathalia Monerat P.B. Barreto³, Diogenes S.F. Junior¹, Lais S. Prezotti¹, Victor Rebelo Procaci³, Vivian Werneck Octaviano³, Andre Volschan², Evandro Tinoco Mesquita^{1,2}, Claudio Tinoco Mesquita^{1,2}

Universidade Federal Fluminense, Niterói¹; Hospital Pró-Cardíaco²; Centro Universitário de Volta Redonda³, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Fundamentos: Recentes estudos sugeriram que o peptídeo natriurético do tipo B (BNP) seja um importante fator preditivo de isquemia e morte em pacientes com suspeita de síndrome coronariana aguda. Níveis elevados de BNP são observados após episódios de isquemia miocárdica e podem estar relacionados a futuros eventos adversos.

Objetivos: Determinar o valor prognóstico do BNP para eventos cardíacos maiores e avaliar sua associação com cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) isquêmica.

Métodos: Este estudo incluiu retrospectivamente 125 pacientes admitidos na unidade de dor torácica entre 2002 e 2006, quando seus níveis de BNP foram medidos, tendo sido submetidos a CPM para estratificação de risco. Os níveis de BNP foram comparados com os resultados da CPM. O teste do qui-quadrado foi usado para avaliar as variáveis qualitativas e o teste *t* de Student, para as quantitativas. Curvas de sobrevivência foram ajustadas usando-se o método de Kaplan-Meier e analisadas com regressão de Cox. Adotou-se o nível de significância de 5%.

Resultados: A idade média foi de $63,9 \pm 13,8$ anos, e o sexo masculino correspondeu a 51,2% da amostra. Isquemia foi identificada em 44% das CPM. O BNP médio foi maior em pacientes com isquemia do que naqueles sem isquemia na CPM ($188,3 \pm 208,7$ versus $131,8 \pm 88,6$; $p = 0,003$). Um nível de BNP acima de 80 pg/ml mostrou-se o mais forte fator preditivo de isquemia na CPM (sensibilidade = 60%, especificidade = 70%, acurácia = 66%, VPP = 61%, VPN = 70%), tendo sido capaz de prever morte em médio prazo (RR = 7,29, IC 95%: 0,90-58,6; $p = 0,045$) independentemente da presença de isquemia.

Conclusões: Os níveis de BNP estão associados com achados isquêmicos na CPM e prognóstico adverso em pacientes que se apresentam no setor de emergência queixando-se de dor torácica aguda, fornecendo, portanto, importante informação prognóstica para um desfecho clínico desfavorável. (Arq Bras Cardiol. 2015; 104(1):16-23)

Palavras-chave: Peptídeo Natriurético Encefálico; Insuficiência Cardíaca; Imagem de Perfusão Miocárdica; Isquemia Miocárdica.

Abstract

Background: Recent studies have suggested that B-type Natriuretic Peptide (BNP) is an important predictor of ischemia and death in patients with suspected acute coronary syndrome. Increased levels of BNP are seen after episodes of myocardial ischemia and may be related to future adverse events.

Objectives: To determine the prognostic value of BNP for major cardiac events and to evaluate its association with ischemic myocardial perfusion scintigraphy (MPS).

Methods: This study included retrospectively 125 patients admitted to the chest pain unit between 2002 and 2006, who had their BNP levels measured on admission and underwent CPM for risk stratification. BNP values were compared with the results of the MPS. The chi-square test was used for qualitative variables and the Student *t* test, for quantitative variables. Survival curves were adjusted using the Kaplan-Meier method and analyzed by using Cox regression. The significance level was 5%.

Results: The mean age was 63.9 ± 13.8 years, and the male sex represented 51.2% of the sample. Ischemia was found in 44% of the MPS. The mean BNP level was higher in patients with ischemia compared to patients with non-ischemic MPS (188.3 ± 208.7 versus 131.8 ± 88.6 ; $p = 0.003$). A BNP level greater than 80 pg/mL was the strongest predictor of ischemia on MPS (sensitivity = 60%, specificity = 70%, accuracy = 66%, PPV = 61%, NPV = 70%), and could predict medium-term mortality (RR = 7.29, 95% CI: 0.90-58.6; $p = 0.045$) independently of the presence of ischemia.

Conclusions: BNP levels are associated with ischemic MPS findings and adverse prognosis in patients presenting with acute chest pain to the emergency room, thus, providing important prognostic information for an unfavorable clinical outcome. (Arq Bras Cardiol. 2015; 104(1):16-23)

Keywords: Natriuretic Peptide; Brain; Heart Failure; Myocardial Perfusion Imaging; Myocardial Ischemia.

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

Correspondência: Jader Cunha de Azevedo •

Hospital Pró-Cardíaco – Serviço de Medicina Nuclear.
Rua General Polidoro, 192 – Botafogo. CEP 22280-000, Rio de Janeiro – RJ.
E-mail: jadercazevedo@gmail.com; jadercazevedo@cardiol.br

Artigo recebido em 31/01/2014; revisado em 18/06/2014; aceito em 22/07/2014

DOI: 10.5935/abc.20140175

Introdução

Atualmente, vários biomarcadores são importantes ferramentas para o diagnóstico, a estratificação de risco e a tomada de decisão terapêutica em doenças cardiovasculares¹⁻⁴. O peptídeo natriurético do tipo B (BNP), sintetizado principalmente pelos miócitos ventriculares a partir de um precursor, o pré-pro BNP, é liberado mediante o estímulo de estiramento de miócitos cardíacos, causado por sobrecarga de pressão ou volume no coração⁵⁻⁷. Até o momento, o uso do BNP foi mais estudado para o diagnóstico, prognóstico e tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca (IC)^{2,7-15}. Outro uso emergente para o BNP é o diagnóstico e o prognóstico de pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA). Há evidência de que existe liberação direta de BNP em resposta a isquemia, mesmo na ausência de necrose miocárdica¹⁶⁻²². A cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) tem sido amplamente usada como importante ferramenta na tomada de decisão para o manejo de pacientes com dor torácica aguda^{23,24}. Seu valor no diagnóstico do infarto agudo do miocárdio (IAM) e no prognóstico de pacientes internados com SCA já está bem estabelecido²⁵⁻²⁷. Em trabalho recente, nosso grupo demonstrou que a isquemia detectada por CPM foi o principal fator independente para a predição de eventos adversos em pacientes admitidos com dor torácica aguda no setor de emergência²⁴. Considerando que a disponibilidade de procedimentos de imagem complexos no setor de emergência acha-se limitada a centros de referência e que a prevalência de SCA é alta, este estudo visa a avaliar se o uso de BNP na unidade de dor torácica (UDT) pode determinar eventos cardíacos adversos a médio prazo, além de avaliar sua associação com os resultados da CPM.

Métodos

Participantes

Este estudo retrospectivo e observacional selecionou pacientes consecutivos admitidos na UDT de um hospital terciário de dezembro de 2002 a abril de 2006. Os participantes foram recrutados de uma coorte consecutiva de pacientes admitidos na UDT queixando-se de “dor torácica”. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Pró-Cardíaco (registro N°. 137/2005). Não foi necessário assinar termo de consentimento livre e informado. Este estudo não teve fontes externas de financiamento.

Análise de sangue

Amostras de sangue foram coletadas na admissão na UDT, sendo depois centrifugadas a 4000 rpm. A dosagem de BNP foi realizada em todas as amostras pela técnica de imunoenensaio tipo sanduíche (Alere Triage® BNP Test), com sensibilidade mínima de 5 pg/ml. O coeficiente de variação intra- e interensaio foi menor do que 10% para todos os ensaios.

Cintilografia de perfusão miocárdica

Todos os pacientes foram submetidos a investigação clínica que consistiu na realização de ECG e CPM com estresse físico ou farmacológico (dipiridamol, adenosina ou dobutamina), assim como a dosagem de marcadores de necrose miocárdica (troponina-I e CK-MB massa) e de BNP. Foram avaliados de acordo com o protocolo institucional de dor torácica²⁶. Após exclusão de IAM ou angina instável (AI) de alto risco, os pacientes foram submetidos a CPM de repouso e estresse para estratificação de risco coronário. Os pacientes não submetidos às duas fases do exame e aqueles com dados incompletos no prontuário médico foram excluídos do estudo.

Todos os exames foram realizados em gama câmara de dois detectores (Ecam-Duet – Siemens, Milpitas, EUA), com colimador de baixa energia e alta resolução e aquisição de imagem tomográfica (SPECT - *Single Photon Emission Computed Tomography*) com sincronização com ECG, com 64 projeções e matriz 64 x 64. Após a aquisição, as imagens foram reconstruídas através de retroprojeção filtrada com filtro Butterworth, e processadas usando-se e-Soft (Emory Cardiac Toolbox™), um programa de processamento de imagem. A contratilidade global e segmentar e a fração de ejeção foram analisadas usando-se *gated* SPECT. Utilizou-se o modelo de segmentação miocárdica em 17 segmentos²⁷. Os exames foram avaliados por dois médicos experientes, com certificação em Medicina Nuclear e Cardiologia.

Os dados clínicos e os resultados dos exames laboratoriais da população estudada foram obtidos dos prontuários dos pacientes, que foram considerados a principal fonte de informação. As seguintes variáveis clínicas foram analisadas: sexo, idade, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, tabagismo, estilo de vida sedentário, diabetes *mellitus*, história familiar de doença arterial coronária, obesidade, história de IAM, e prévia revascularização miocárdica cirúrgica (RMC) ou angioplastia coronária transluminal percutânea (PTCA).

As seguintes variáveis cintilográficas foram analisadas: tipo de estresse usado, número de segmentos mostrando defeitos de perfusão reversíveis (isquemia) e fixos (fibrose) na análise qualitativa, e quantificação desses defeitos usando-se o programa de processamento de imagem (Cedars Sinai e Emory Cardiac Toolbox™); análise da contratilidade global e segmentar e da fração de ejeção.

Seguimento

Coletamos informação sobre eventos adversos ocorridos após a alta hospitalar. As intervenções (PTCA, RMC) realizadas durante a hospitalização não foram consideradas eventos adversos, mas um resultado do tratamento. O seguimento foi conduzido por telefone com informação obtida dos pacientes, parentes, famílias ou médicos, ou através dos prontuários médicos, quando disponíveis. Os eventos ocorridos após a alta hospitalar considerados foram: desfecho primário, morte; e desfecho secundário, combinação de eventos, morte e IAM. O IAM foi definido como um novo episódio de dor torácica com mais de 20 minutos de duração, necessitando de hospitalização, e

que foi confirmado pela elevação dos marcadores de necrose miocárdica (creatina fosfoquinase fração MB [CK-MB] ou troponina I) ou aparecimento de ondas Q no ECG e a necessidade de terapia de reperfusão com trombólise ou PTCA de urgência.

Análise estatística

O teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher foi usado para as variáveis categóricas. Para avaliar as variáveis contínuas entre os dois grupos, o teste *t* de Student foi usado para amostras independentes. Realizou-se análise multivariada com regressão logística para identificar fatores independentes que influenciam simultaneamente ou explicam a ocorrência de eventos e para avaliar a influência simultânea de variáveis clínicas nos eventos. Regressão *stepwise* com nível de significância de 5% foi usada para selecionar os fatores. A taxa de sobrevivência sem eventos (nem desfechos primários nem secundários) foi ajustada pelo método de Kaplan-Meier e regressão de Cox para análise. Usou-se o teste *log-rank* para verificar se havia uma significativa diferença na curva de sobrevivência sem eventos para eventos primários e combinados estratificados de acordo com os resultados da CPM. A diferença foi considerada significativa para um valor de *p* menor do que 0,05, e altamente significativa para um valor de *p* menor do que 0,01. O programa SPSS (SPSS versão 19.0, SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) foi usado para análise estatística.

Resultados

Este estudo avaliou 64 homens e 61 mulheres, cuja idade média foi de $63,9 \pm 13,8$ anos. As Tabelas 1 e 2 mostram os sintomas relatados na admissão e as características clínicas da população, respectivamente. De acordo com os resultados da CPM, 55 (44%) pacientes apresentaram isquemia, 34 dos quais (61,8%) eram homens. Diferença estatisticamente significativa foi observada com relação a sexo ($p = 0,035$), história de tabagismo ($p = 0,003$), de diabetes ($p = 0,04$) e de doença arterial coronária ($p < 0,001$). A Tabela 3 mostra essas e outras características clínicas. O valor absoluto do BNP foi maior em pacientes com isquemia do que naqueles com CPM normal ($188,3 \pm 208,7$ versus $131,8 \pm 88,6$; $p = 0,003$) (Figura 1).

Tabela 1 – Sintomas

	n	%
Dor torácica A	06	4,8
Dor torácica B	77	61,6
Dor torácica C	24	19,2
Dor torácica D	0	0
Dispneia	11	8,8
Palpitação	04	3,2
Vertigem	05	4,0
Síncope	01	0,8

Tabela 2 – Características basais

	n	%
Hipertensão	92	73,6
Diabetes	22	17,6
Dislipidemia	70	56,0
Sedentarismo	61	48,8
Obesidade	24	19,2
Tabagismo	38	30,4
Menopausa	25	20,0
Doença coronária	70	56,0

Tabela 3 – Características clínicas relacionadas com isquemia

	Isquemia				valor de <i>p</i>
	Sim		Não		
	N	%	N	%	
Masculino	34	53,1	30	46,9	0,035
Hipertensão	43	46,7	49	53,3	0,300
Dispneia	05	45,5	06	54,5	0,900
Diabetes	14	63,6	08	36,4	0,041
Doença coronária	41	58,6	29	41,4	< 0,001
Obesidade	11	45,8	13	54,2	0,800
Tabagismo	24	63,1	14	36,9	0,003
Dislipidemia	33	47,1	37	52,9	0,420
Menopausa	06	27,3	16	72,7	0,080
Sedentarismo	25	41	36	59	0,500

A fração de ejeção média no *gated* SPECT foi $62\% \pm 19\%$; uma fração de ejeção menor do que 45% correlacionou-se com níveis de BNP maiores do que 80 pg/ml ($p = 0,002$) e com isquemia na CPM (31% daqueles com isquemia tinham fração de ejeção menor do que 45%; $p = 0,000$).

A análise multivariada mostrou que um BNP maior do que 80 pg/ml é um forte marcador independente para o diagnóstico de isquemia na CPM (sensibilidade = 60%, especificidade = 70%, acurácia = 66%, VPP = 61%, VPN = 70%). A fração de ejeção menor do que 45% no *gated* SPECT não se correlacionou com isquemia na CPM ($p = 0,12$), nem com morte na análise multivariada ($p = 0,9$).

A análise de prognóstico por regressão logística e curva de sobrevivência mostrou que um nível de BNP maior do que 80 pg/ml pôde prever a ocorrência de morte a médio prazo (RR = 7,29, IC 95%: 0,90-58,6; $p = 0,045$) independentemente da presença de isquemia. O seguimento durou $700,5 \pm 326,6$ dias. A combinação de isquemia e BNP alto não piorou o prognóstico de médio prazo (Figuras 2, 3 e 4).

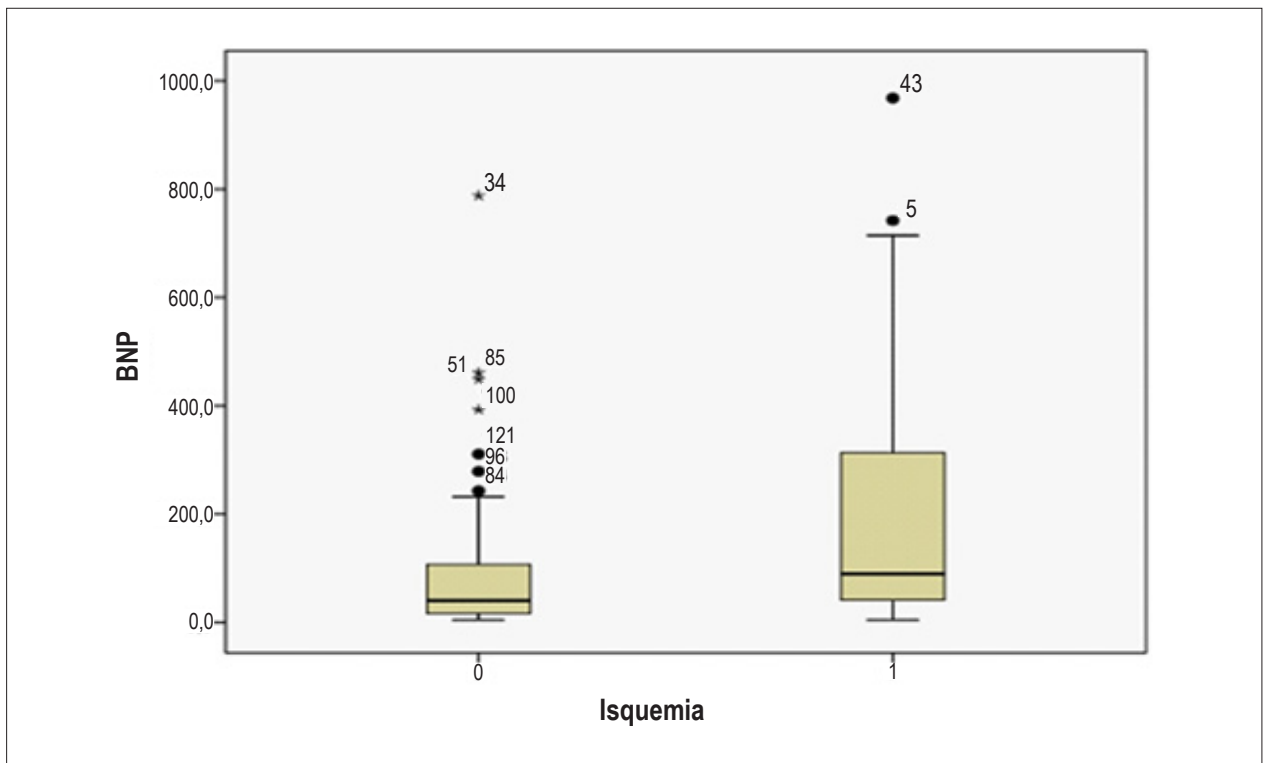


Figura 1 – Box plot mostrando dispersão dos níveis de BNP de acordo com a presença (1) ou ausência (0) de isquemia.

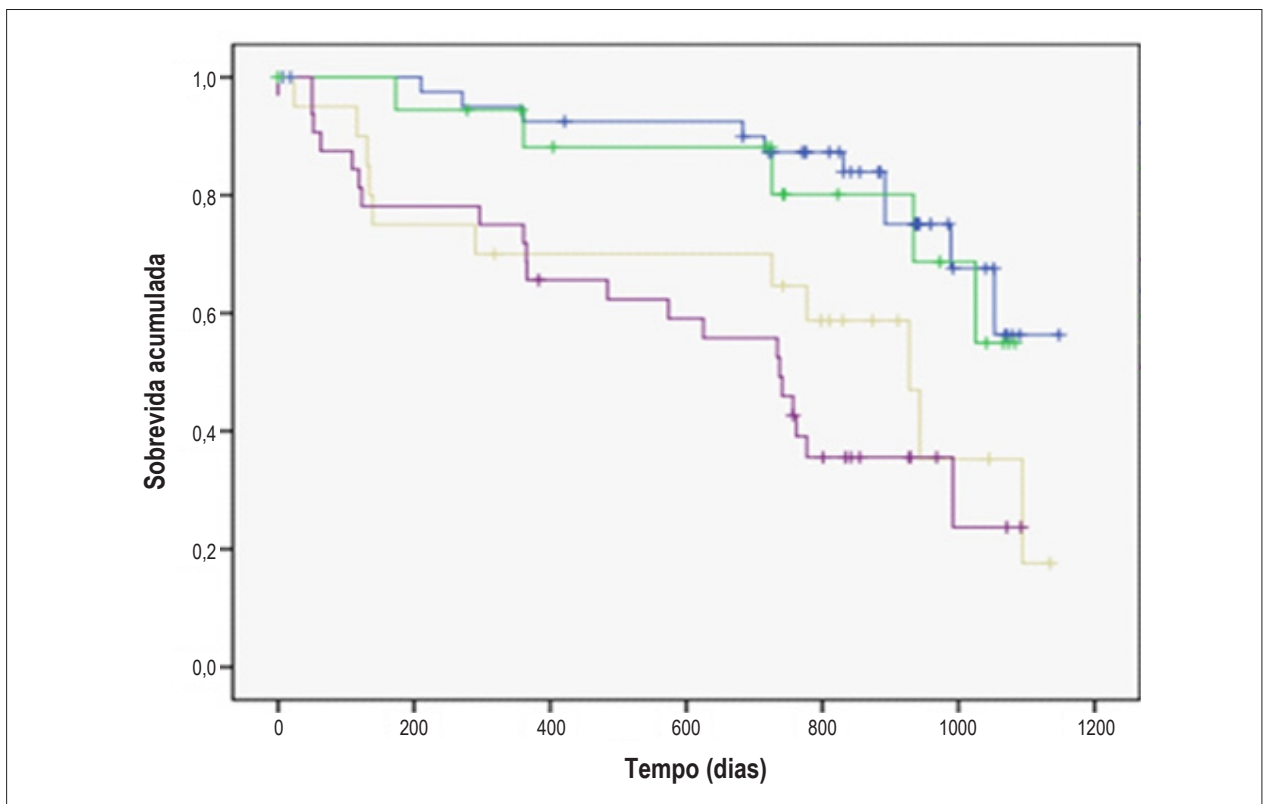


Figura 2 – Curva de sobrevida de acordo com os níveis de BNP e a presença de isquemia. A linha azul representa pacientes sem isquemia na CPM e níveis de BNP abaixo de 80 pg/ml. A linha verde representa pacientes sem isquemia e níveis de BNP acima de 80 pg/ml. A linha amarela representa pacientes com isquemia na CPM e níveis de BNP abaixo de 80 pg/ml, e a linha roxa representa pacientes com isquemia na CPM e níveis de BNP acima de 80 pg/ml.

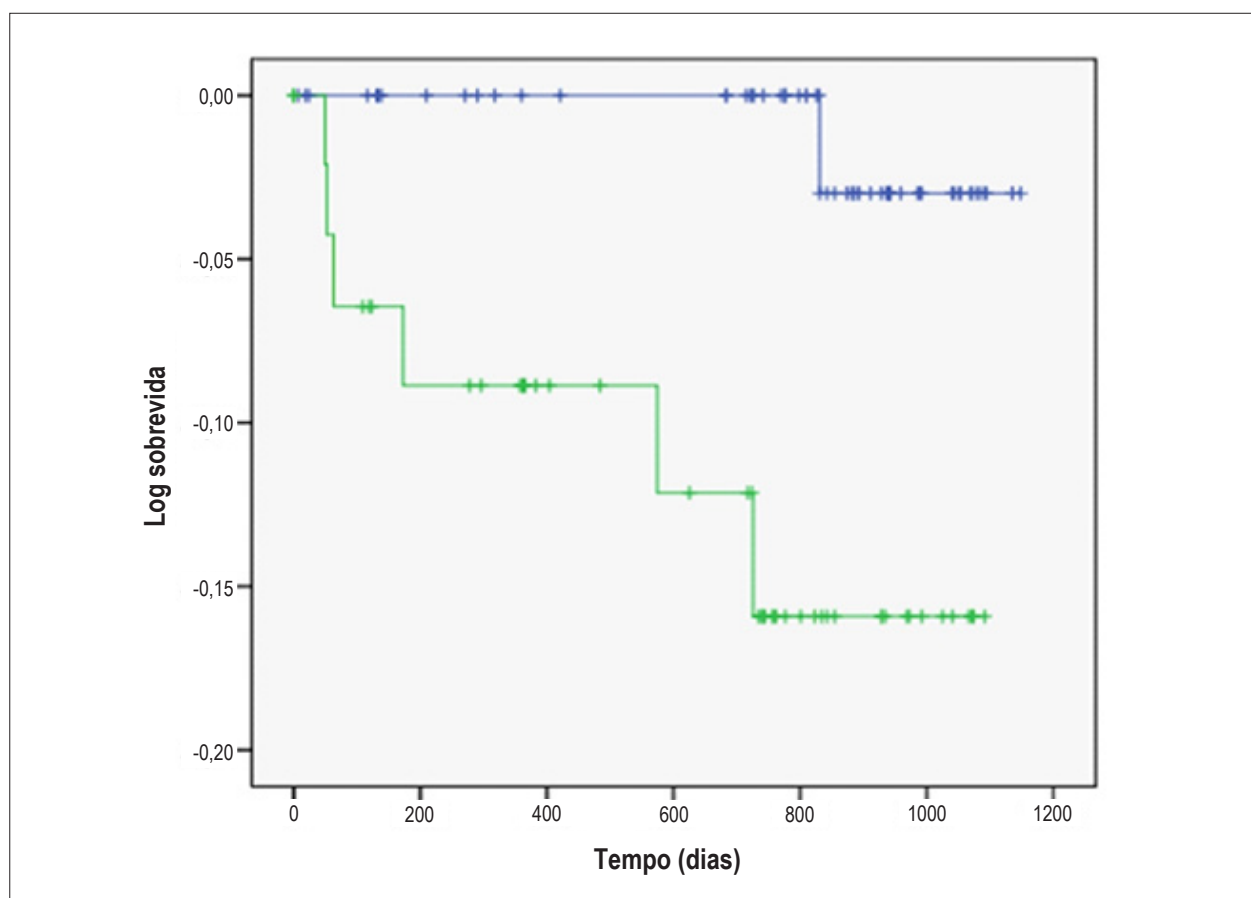


Figura 3 – Curva de sobrevivida de acordo com os níveis de BNP. A linha azul representa pacientes com níveis de BNP acima de 80 pg/ml e a verde representa pacientes com níveis de BNP abaixo de 80 pg/ml.

Discussão

Os últimos 30 anos assistiram a uma busca contínua por novos biomarcadores para diagnóstico, prognóstico, estratificação de risco e tomada de decisão terapêutica em pacientes com dor torácica no setor de emergência. A epidemiologia também é importante na busca por novas técnicas que aceleram o diagnóstico e evitam complicações em pacientes de risco para doenças cardiovasculares, que atualmente apresentam as maiores taxas de morbidade e mortalidade no mundo²⁸⁻³⁰. Vários biomarcadores foram avaliados no contexto das doenças cardiovasculares, como adrenomedulina, peptídeo natriurético (NT-pro ANP e NT-proBNP), copectina, colina, proteína C-reativa (CRP), o ligante CD40 (CD40L), cistatina C (Cys C), fibrinogênio e, mais recentemente, intermedina^{30,31}. A despeito da existência de vários marcadores, o BNP mostrou-se uma das melhores ferramentas diagnósticas no setor de emergência, não apenas para triagem dos pacientes com queixa de dispnéia, mas também para ajudar no diagnóstico e prognóstico daqueles com dor torácica¹²⁻¹⁴. Dao e cols.³² demonstraram que o BNP tem um papel bem estabelecido na avaliação de pacientes com dispnéia de etiologia desconhecida no setor de emergência. Naquele estudo, o BNP foi medido em 250 pacientes, cuja queixa principal no setor de emergência era dispnéia, tendo os resultados indicado uma significativa discrepância entre os

valores de BNP em pacientes com e sem diagnóstico de IC. Vale notar que valores de BNP de 80 pg/ml foram extremamente sensíveis e específicos para o diagnóstico de IC.

O BNP também pode ser usado na avaliação da SCA. Alguns estudos mostraram que após IAM, um alto nível de BNP está associado com infartos mais extensos, maior chance de remodelamento ventricular, menor fração de ejeção e maior risco de IC e morte³³⁻³⁶. Foote e cols.³⁷ sugeriram que a isquemia induzida por exercício e a dosagem dos níveis séricos de NT-pro-BNP e BNP antes e logo após exercício com limitação de sintoma podem distinguir entre pacientes com e sem isquemia, sendo isquemia definida como um defeito reversível na cintilografia com alto grau de acurácia. Uma hipótese é que a isquemia induzida por exercício pode indiretamente causar anormalidades da mobilidade regional da parede, resultando em aumentos nos níveis detectáveis de BNP. Os pacientes com isquemia induzida comparados aos sem isquemia apresentam maiores elevações dos níveis de NT-proBNP e BNP, corroborando aquela hipótese. Assim, um aumento de BNP induzido por exercício pode ser considerado um marcador de isquemia induzida, e esse achado é mais preciso para detectar isquemia do que o infradesnivelamento do segmento ST durante teste de esforço³⁷. Além disso, o valor prognóstico do BNP foi evidenciado em outros estudos.

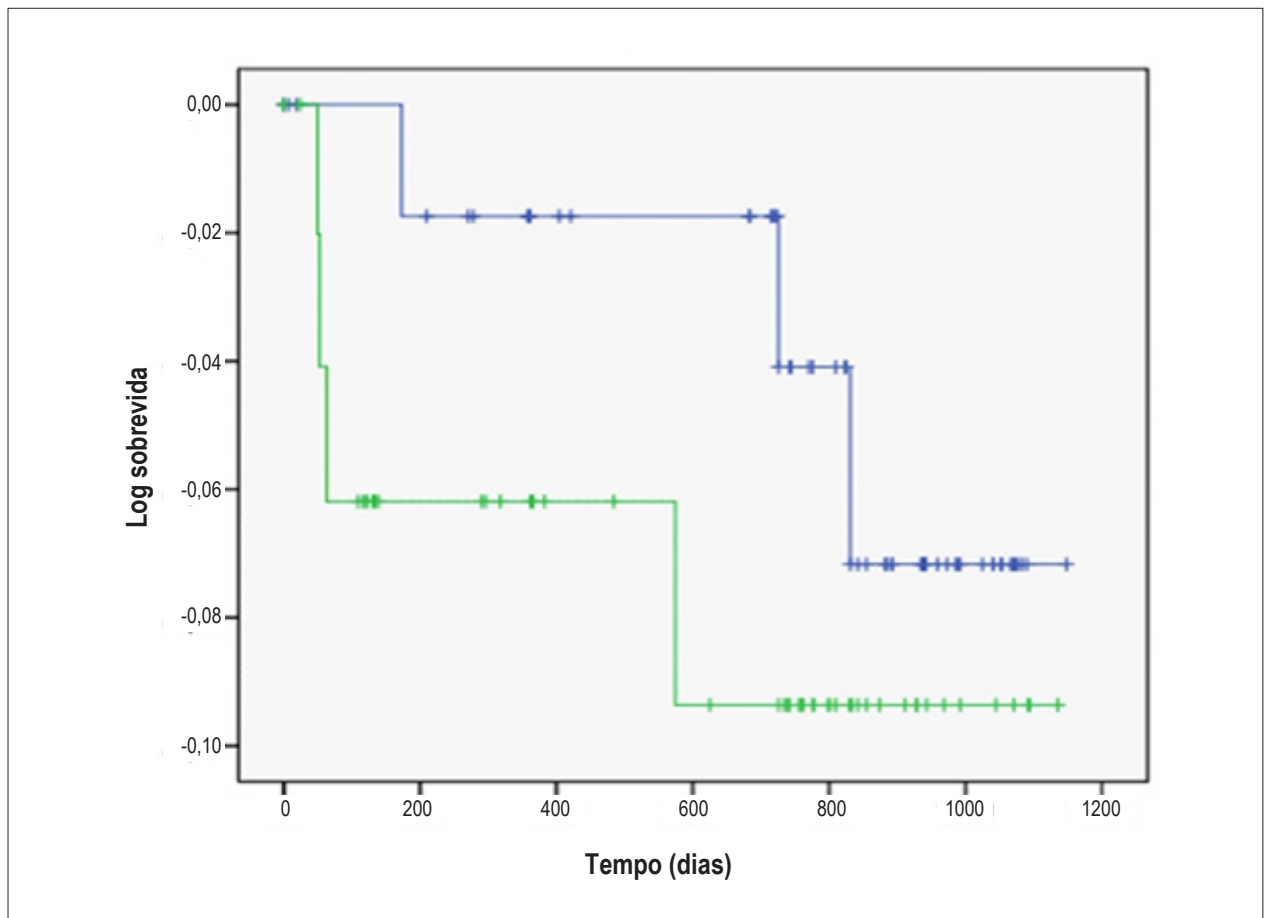


Figura 4 – Curva de sobrevivida referente à presença de isquemia (linha verde) ou à ausência de isquemia (linha azul).

Harrison e cols.³⁸ avaliaram se os níveis de BNP de pacientes chegando ao setor de emergência com dispneia aguda poderiam prever futuros eventos cardíacos. Tais autores concluíram que naquela população de pacientes com dispneia aguda, os valores de BNP poderiam ser altamente preditivos de eventos cardíacos aos seis meses. Sabatine e cols.¹⁶ também demonstraram o valor prognóstico do BNP no contexto de SCA e relataram que um alto nível inicial daquele peptídeo correlaciona-se com risco de morte, IC ou infarto miocárdico aos 30 dias e aos 10 meses. No nosso estudo, um BNP acima de 80 pg/ml foi o mais forte marcador independente para o diagnóstico de isquemia na CPM. Além disso, níveis de BNP acima de 80 pg/ml apresentaram alto poder preditivo para morte, estando associados com um aumento de sete vezes no risco relativo quando comparados a níveis de BNP inferiores àquele valor. Portanto, concordando com dados já publicados, nosso estudo sugere que a implementação da dosagem de BNP possa ser útil na estratificação de risco dos pacientes com dor torácica e com suspeita de SCA sem elevação do segmento ST e troponina negativa³⁹. Um ponto ainda a ser discutido é que, embora nosso estudo tenha demonstrado que níveis altos de BNP correlacionaram-se com pior prognóstico, tais níveis não têm adicional valor preditivo para eventos adversos em

pacientes com isquemia. Em recente estudo, Nadir e cols.⁴⁰ demonstraram que o BNP pode identificar isquemia melhor do que a troponina, mas não relataram os valores preditivos para isquemia miocárdica, o que aumenta ainda mais o valor do nosso estudo.

Conclusões

O presente estudo demonstrou que pacientes admitidos na emergência com queixa de dor torácica, e que subsequentemente apresentaram isquemia na CPM, tiveram níveis mais elevados de BNP do que aqueles com CPM normal, mostrando a íntima relação do BNP como um marcador independente de isquemia. Além disso, este estudo demonstrou através de análise do prognóstico que níveis de BNP acima de 80 pg/ml foram capazes de prever morte, sendo um marcador útil naquela população.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Azevedo JC, Reis BCC, Barreto NMPB, F. Junior DS, Prezotti LS, Procaci VR, Octaviano VW, Volschan A, Mesquita ET, Mesquita CT;

Obtenção de dados: Azevedo JC, Reis BCC, Barreto NMPB, F. Junior DS, Prezotti LS, Procaci VR, Octaviano VW, Volschan A, Mesquita ET, Mesquita CT; Análise e interpretação dos dados: Azevedo JC, Reis BCC, Barreto NMPB, F. Junior DS, Prezotti LS, Procaci VR, Octaviano VW, Volschan A, Mesquita ET, Mesquita CT; Análise estatística: Azevedo JC, Reis BCC, Barreto NMPB, F. Junior DS, Prezotti LS, Procaci VR, Octaviano VW, Volschan A, Mesquita ET, Mesquita CT; Obtenção de Financiamento: Azevedo JC, Reis BCC, Barreto NMPB, F. Junior DS, Prezotti LS, Procaci VR, Octaviano VW, Volschan A, Mesquita ET, Mesquita CT; Redação do manuscrito: Azevedo JC, Reis BCC, Barreto NMPB, F. Junior DS, Prezotti LS, Procaci VR, Octaviano VW, Volschan A, Mesquita ET, Mesquita CT; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Azevedo JC,

Reis BCC, Barreto NMPB, F. Junior DS, Prezotti LS, Procaci VR, Octaviano VW, Volschan A, Mesquita ET, Mesquita CT.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte da dissertação de mestrado de Jader Cunha de Azevedo pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares - Universidade Federal Fluminense.

Referências

1. Espiner EA, Richards AM, Yandle TG, Nicholls MG. Natriuretic hormones. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1995;24(3):481-509.
2. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, Anker SD, Aspromonte N, Braunwald E, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(9):824-39.
3. Yeo KT, Lee HK, Wong KC, Foote RS. Can exercise-induced changes in B-type natriuretic peptides be used to detect cardiac ischemia? *J Card Fail*. 2005;11(Suppl 5):S59-64.
4. Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: Natriuretic peptide receptors. *J Hypertens*. 1992;10(9):1111-4.
5. Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga S, Komatsu Y, Kishimoto I, et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an "emergency" cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest*. 1995;96(3):1280-7.
6. Cowie M, Jourdain P, Maisel A, Dahlstrom U, Follath F, Isnard R, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J*. 2003;24(19):1710-8.
7. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Diagnostic accuracy of B-type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure. *Heart*. 2005;91(5):606-12.
8. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet*. 1997;350(9088):1349-53.
9. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TC, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet*. 2000;355(9210):1126-30.
10. 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(3):161-7.
11. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation*. 2002;106(4):416-22.
12. Bassan R, Potsch A, Maisel A, Tura B, Villacorta H, Nogueira MV, et al. B-type natriuretic peptide: a novel early blood marker of acute myocardial infarction in patients with chest pain and no ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2005;26(3):234-40.
13. Nadir MA, Witham MD, Szwejkowski BR, Struthers AD. Meta-analysis of B-type natriuretic peptide's ability to identify stress induced myocardial ischemia. *Am J Cardiol*. 2011;107(5):662-7.
14. Nicholson S, Richards M, Espiner E, Nicholls G, Yandle T. Atria I and brain natriuretic peptide response to exercise in patients with ischaemic heart disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1993;20(7-8):535-40.
15. Bassan R, Tura BR, Maisel AS. B-type natriuretic peptide: a strong predictor of early and late mortality in patients with acute chest pain without ST-segment elevation in the emergency department. *Coron Artery Dis*. 2009;20(2):143-9.
16. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Omland T, Desai MY, Tanasijevic M, et al. Acute changes in circulating natriuretic peptide levels in relation to myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(10):1988-95.
17. Scotti AV, Tura BR, Rocha RR, Albuquerque DC. Prognostic value of B-type natriuretic peptide in the mortality of patients with acute coronary syndrome. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(1):605-12.
18. 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.
19. Nadir MA, Rekhraj S, Wei L, Lim TK, Davidson J, Macdonald TM, et al. Improving the primary prevention of cardiovascular events by using biomarkers to identify individuals with silent heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(11):960-8.
20. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, 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(15):1760-3.
21. Nikolaou NI, Kyriakides ZS, Tsaglis EP, Antonatos DG, Kartsagoulis EC, Tsigas DL. Early brain natriuretic peptide increase reflects acute myocardial ischemia in patients with ongoing chest pain. *Int J Cardiol*. 2005;101(2):223-9.
22. Rana BS, Davies JJ, Band MM, Pringle SD, Morris A, Struthers AD. B-type natriuretic peptide can detect silent myocardial ischaemia in asymptomatic type 2 diabetes. *Heart*. 2006;92(7):916-20.
23. Underwood SR, Shaw LJ. Myocardial perfusion scintigraphy and cost effectiveness of diagnosis and management of coronary heart disease. *Heart*. 2004; 90(Suppl 5):v34-6.
24. Azevedo JC, Félix RC, Corrêa PL, Barbirato GB, Dohmann HF, Silva PR, et al. Medium term prognostic value of stress myocardial perfusion scintigraphy in a chest pain unit. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(5):602-10.

25. Barbirato GB, Azevedo JC, Felix RC, Correa PL, Volschan A, Viegas M. Rest myocardial scintigraphy during chest pain in the rule out of acute myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92(4):269-74.
26. Bassan R, Scofano M, Gamarski R, Dohmann HF, Pimenta L, Volschan A, et al. Chest pain in the emergency room: importance of a systematic approach. *Arq Bras Cardiol.* 2000;74(1):13-21.
27. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation.* 2002;105(4):539-42.
28. Palazzuoli A, Caputo M, Fineschi M, Navarri R, Calabrò A, Cameli M, et al. B-type natriuretic peptide as an independent predictor of coronary disease extension in non-ST elevation coronary syndromes with preserved systolic function. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19(3):366-73.
29. Souza J JS, Manfroi WC, Polanczyk CA. Immediate exercise test in patients with chest pain in emergency department. *Arq Bras Cardiol.* 2002;79(1):91-6.
30. Battistoni A, Rubattu S, Volpe M. Circulating biomarkers with preventive, diagnostic and prognostic implications in cardiovascular diseases. *Int J Cardiol.* 2012;157(2):160-8.
31. Qina YW, Tengb X, Hea JQ, Dua J, Tanga CS, Qia YF. Increased plasma levels of intermedin and brain natriuretic peptide associated with severity of coronary stenosis in acute coronary syndrome. *Peptides.* 2013;42:84-8.
32. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirnovin R, Lenert L, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(2):379-85.
33. Arakawa N, Nakamura M, Aoki H, Hiramori K. Relationship between plasma level of brain natriuretic peptide and myocardial infarct size. *Cardiology.* 1994;85(5):334-40.
34. 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(1):21-8.
35. 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(2):114-20.
36. 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(19):1921-9.
37. Foote RS, Pearlman JD, Siegel AH, Yeo KT. Detection of exercise-induced ischemia by changes in B-type natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(10):1980-7.
38. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Dao Q, et al. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med.* 2002;39(2):131-8.
39. Weber M, Bazzino O, Estrada JL, Fuselli JJ, Botto F, Arenaza DP, et al. N-terminal B-type natriuretic peptide assessment provides incremental prognostic information in patients with acute coronary syndromes and normal troponin T values upon admission. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(12):1188-95.
40. Nadir MA, Dow E, Davidson J, Kennedy N, Lang CC, Struthers AD. Myocardial ischaemia is associated with an elevated brain natriuretic peptide level even in the presence of left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(1):56-67.