

---

## **1.7 OBJETIVOS**

No presente estudo, o objetivo foi avaliar se o BNP pré-operatório independente de mortalidade em cirurgia cardíaca.

## **2. CASUÍSTICA E MÉTODO**

---

## 2. CASUÍSTICA E MÉTODO

Esse estudo avaliou 488 pacientes admitidos na Unidade de Cuidados Intensivos de Pós-operatório em Cirurgia Cardíaca da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-Hospital de Base após cirurgia cardíaca valvar ou de revascularização miocárdica no período de janeiro de 2009 a junho de 2012. Foram excluídos desse estudo os pacientes com idade < 18 anos, portadores de neoplasia avançada ou que foram submetidos a procedimentos cardíacos combinados. Dados foram obtidos prospectivamente por consulta a um banco de dados informatizado do Hospital de Base de São José do Rio Preto – SP - Brasil. Esse hospital é um centro de referência terciário para o tratamento de doenças cardiovasculares e atende a uma região com quase 1.5 milhões de pessoas. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (número de protocolo igual a 6079/2010) e, devido ao seu caráter observacional o consentimento informado não foi necessário.

Os dados avaliados foram variáveis demográficas, comorbidades, grau de disfunção sistólica ventricular esquerda, variáveis intraoperatórias e a mortalidade por todas as causas em 30 dias de pós-operatório. Todas as variáveis foram definidas de acordo com os últimos *guidelines* publicados pela *American Heart Association* e *European Society of Cardiology*.

A concentração plasmática do BNP foi mensurada no período pré-operatório imediato de todas as operações realizadas no período, pelo método de eletroquimioluminescência utilizando-se o equipamento Siemens ADVIA Centaur (Siemens Medical).

Variáveis categóricas foram apresentadas como números absolutos (porcentagens) e variáveis contínuas como mediana e intervalo interquartil.

## 2.1 ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada com o software SPSS (versão 20.0). O poder discriminante do valor da concentração sérica pré-operatória de BNP para predizer mortalidade por todas as causas em 30 dias de pós-operatório foi determinado com auxílio da estatística C pelo cálculo da área sob a curva ROC (“Receiver Operating Characteristic”), sendo o valor  $> 0,60$  considerado como não determinado pelo acaso.

Análise de regressão de risco proporcional de Cox foi usada para estabelecer a relação entre a variável dependente (mortalidade por todas as causas) e as variáveis exploratórias presentes nesse estudo. Variáveis isoladamente associadas com a mortalidade (valor de  $P \leq 0.05$ ) foram consideradas para análise de regressão multivariada. O teste de Spearman foi utilizado para correlacionar variáveis contínuas e quando duas ou mais variáveis fossem intimamente correlacionadas, aquela com maior valor da estatística de Wald foi selecionada para análise multivariada. Preditores independentes de mortalidade foram estabelecidos para variáveis com valor de  $P \leq 0,05$  em análise multivariada.

A análise de regressão passo-a-passo com razão de verossimilhança foi usada para determinar preditores independentes de mortalidade por todas as causas na análise multivariada. A probabilidade de sobrevivência, assim como as funções de risco foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier. O teste de log rank foi usado para comparar a probabilidade de sobrevivência entre os grupos.

Valores de  $P \leq 0.05$  foram considerados estatisticamente significantes.

### **3. RESULTADOS**

---

### **3. RESULTADOS**

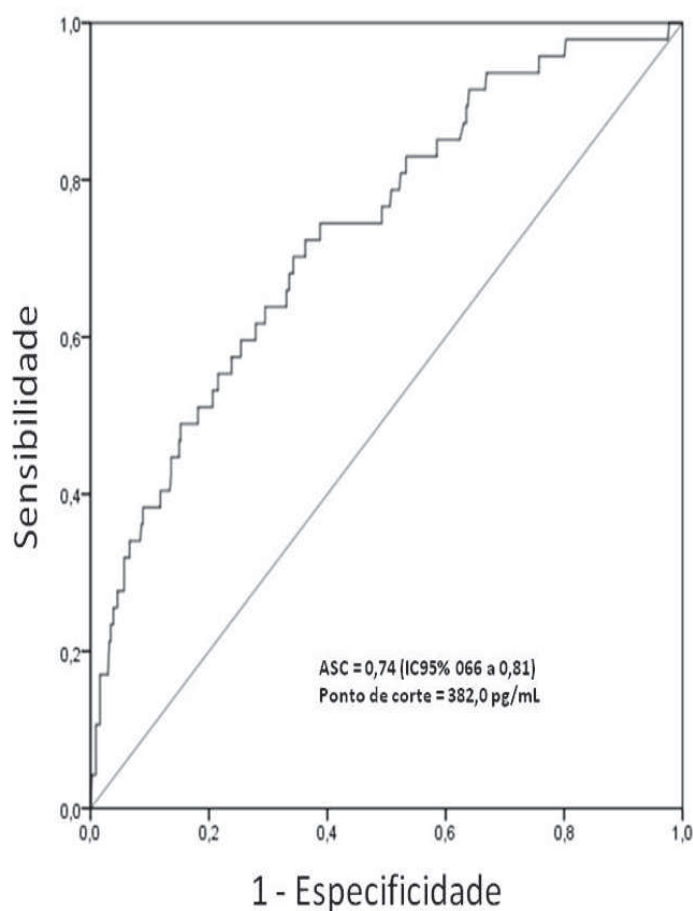
#### **3.1 Características de base dos pacientes**

De janeiro de 2009 a junho de 2012, 488 pacientes consecutivos submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio ou cirurgia valvar isoladas foram incluídos no estudo.

As características de base avaliadas nesse estudo estão sumarizadas na tabela 1. A mediana de idade foi 57 (49-65) anos, e 58% eram homens. Do total de 488 pacientes, 92 (19%) eram diabéticos, 328 (67%) hipertensos. Cento e vinte e seis pacientes (26%) foram operados em caráter de urgência ou emergência, 70 pacientes (14%) possuíam pelo menos uma cirurgia cardíaca prévia e 80 pacientes (16%) possuíam disfunção ventricular esquerda de grau moderado ou importante, a concentração sérica de creatinina e o clearance de creatinina pré-operatórios foram, respectivamente, 1,1 mg/dl (0,9 - 1,3) e 68,5 mL/min (52,6 – 87,4). A cirurgia valvar isolada foi realizada em 236 pacientes (48%) e a revascularização cirúrgica do miocárdio em 252 pacientes (52%), sendo 457 operações (94%) realizadas com circulação extracorpórea, com a mediana de tempo de circulação extracorpórea igual a 98 (81-120) minutos. A mediana do valor do EuroSCORE Aditivo foi 3 (2-5).

#### **3.2 Mortalidade por todas as causas em 30 dias de pós-operatório**

A área sob a curva ROC foi 0,74 (IC 95% 0,66 – 0,81) para uma concentração sérica pré-operatória de BNP com um valor de 382 pg/mL, que apresentou uma sensibilidade igual a 72% e especificidade igual a 64% para predizer óbito por todas as causas em 30 dias de pós-operatório (figura 8).



*Figura 8.* Curva ROC ("Receiver Operating Characteristic") relacionando a concentração sérica pré-operatória de BNP e mortalidade por todas as causas.

A idade ( $P < 0,001$ ), cirurgia em caráter de urgência ou emergência ( $P < 0,001$ ), disfunção ventricular esquerda moderada ou importante ( $p = 0,026$ ), cirurgia prévia ( $P < 0,001$ ), concentração sérica pré-operatória de BNP  $> 382$  pg/mL ( $P < 0,001$ ), clearance de creatinina pré-operatório ( $P < 0,001$ ) e tempo de circulação extracorpórea ( $P < 0,001$ ) foram univariadamente associadas a mortalidade por todas as causas em 30 dias de pós-operatório (Tabela 2).

**Tabela 2.** Características de Base dos pacientes incluídos no estudo (n=488).

<i>Variáveis</i>	<i>Valores</i>
Idade, anos, mediana (Q1-Q3)	57,0 (49,0 - 65,0)
Sexo masculino, n (%)	284 (58%)
Hipertensão arterial sistêmica, n(%)	328 (67%)
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, n (%)	16 (3,3%)
Diabetes Mellitus, n (%)	92 (19%)
Cirurgia de urgência/emergência, n (%)	126 (26%)
Índice de Massa Corporal, mediana (Q1-Q3)	26 (23 - 29)
Disfunção Ventricular esquerda moderada/importante, n (%)	80 (16%)
Cirurgia prévia, n (%)	70 (14%)
Creatinina pré-operatória (mg/dl)	1,1 (0,9-1,3)
Clearence de creatinina pré-operatório	68,5 (52,6 - 87,4)
BNP pré-operatório, pg/ml, mediana (Q1-Q3)	239 (80 - 785)
EuroScore Auditivo, mediana (Q1-Q3)	3 (2 - 5)
Cirurgia de Revascularização Miocárdica, n (%)	252 (52%)
Cirurgia Valvar, n (%)	236 (48%)
Troponina I pré-operatória, mediana (Q1-Q3)	0,100 (0,010 - 1,100)
Uso de Balão Intra-Aórtico, n (%)	31 (6,4%)
Números de Enxerto Coronários, mediana (Q1-Q3)	2 (2 - 3)
Uso de Circulação Extracorpórea, n (%)	457 (94%)
Tempo de Circulação Extracorpórea, min, mediana (Q1-Q3)	98 (81 - 120)

Idade (P<0,001, HR = 1,05 e IC 95% de 1,02 a 1,09), cirurgia em caráter de urgência ou emergência (P=0,027, HR = 1,98, IC 95% 1,08 a 3,64), a concentração sérica pré-operatória de BNP > 382 pg/mL (P = 0.033, HR = 2,05 e IC95% 1,06 a 3,98),



o clearance de creatinina pré-operatória ( $P < 0,001$ , HR = 0,97 e IC95% 0,96 a 0,99) o tempo de circulação extracorpórea ( $P < 0,001$ , HR = 1,02, IC 95% de 1,01 a 1,02) foram retidas como preditores independentes de óbito por todas as causas após análise multivariada de regressão de Cox (Tabela 3).

**Tabela 3.** Análise uni e multivariada das variáveis do estudo em relação à mortalidade.

<i>Variáveis</i>	<i>Valor P</i>	<i>Hazard Ratio</i>	<i>IC 95%</i>
<b><i>Modelo Univariado</i></b>			
Idade, anos	<0,001	1,074	1,043 - 1,205
Sexo Masculino	0,317	0,747	0,421 - 1,323
Hipertensão Arterial Sistêmica	0,286	1,429	0,742 - 2,752
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	0,213	2,104	0,653 - 6,776
Diabetes Mellitus	0,406	1,332	0,687 - 2,616
Cirurgia de Urgência ou Emergência	<0,001	3,882	2,184 - 6,900
Índice de Massa Corporal	0,908	1,003	0,948 - 1,062
Disfunção de VE Moderada ou Importante	0,026	2,067	1,091 - 3,917
Cirurgia Prévia	<0,001	3,025	1,638 - 5,586
BNP pré-operatório	<0,001	3,89	2,082 - 7,270
Clearance de creatinina pré-operatório	<0,001	0,96	0,94 - 0,97
Tempo de Circulação Extracorpórea, minutos	<0,001	1,017	1,012 - 1,021
<b><i>Modelo Multivariado</i></b>			
Idade	<0,001	1,081	1,050 - 1,114
Cirurgia de Urgência ou Emergência	0,02	2,039	1,116 - 3,726
Tempo de Circulação Extracorpórea	<0,001	1,017	1,012 - 1,023
Clearance de creatinina pré-operatório	<0,001	0,97	0,96 - 0,99
BNP pré-operatório > 382 pg/ml	0,034	2,059	1,056 - 4,015

A figura 9 ilustra a probabilidade de sobrevivência de 30 dias para os pacientes divididos em grupos de acordo com o valor do BNP menor ou igual a 382 pg/ml ou maior que 382 pg/mL, sendo respectivamente 95,6% e 82,5 % em 30 dias de pós-operatório ( $P < 0,001$ ).

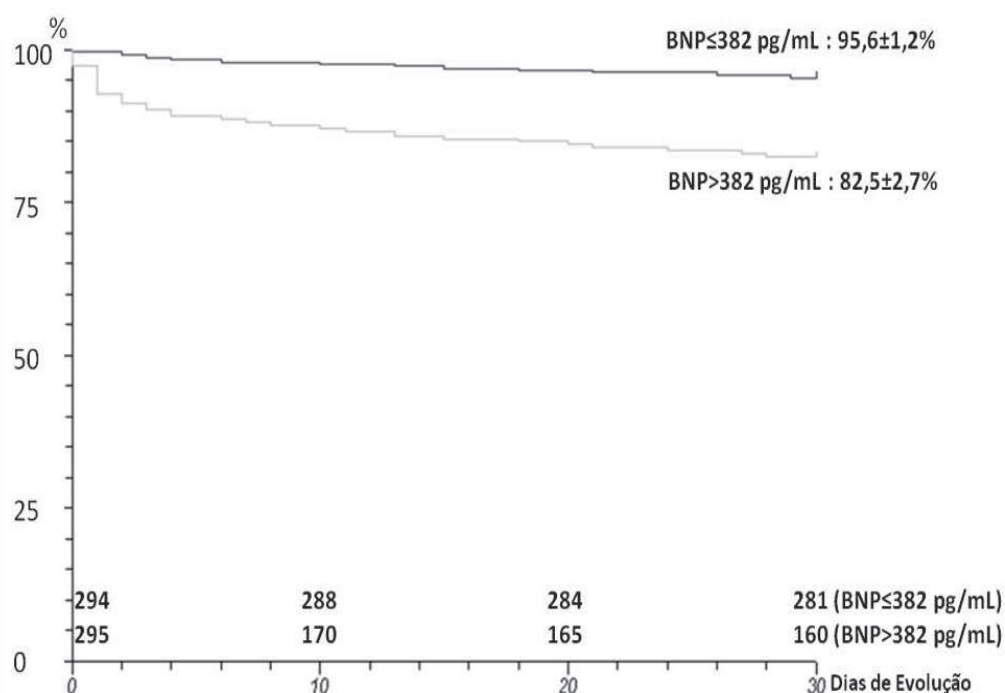


Figura 9. Curva de Kaplan-Meier para sobrevida em 30 dias de pós-operatório.

## **4. DISCUSSÃO**

---

#### 4. DISCUSSÃO

Neste estudo prospectivo e contemporâneo de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca foi avaliada a mortalidade pós-operatória em relação a concentração sérica pré-operatória de BNP. Embora existam vários fatores de risco conhecidos de mortalidade em cirurgia cardíaca, a associação entre BNP pré-operatório e mortalidade em cirurgia cardíaca ainda encontra-se em investigação.<sup>(4)</sup> Encontramos que o BNP pré-operatório é um preditor independente de mortalidade pós-operatória em cirurgia cardíaca. Essa afirmativa é baseada no valor de P obtido pela análise de regressão de Cox, além da significativa diferença na probabilidade de sobrevivência entre os grupos estratificados de acordo com o BNP. Esse achado demonstra um relevante papel para o BNP em relação à avaliação de risco pré-operatório em cirurgia cardíaca.

Poucos estudos descrevem a importância prognóstica do BNP pré-operatório no cenário de cirurgia cardíaca.<sup>(4-6)</sup> Em meta-análise recentemente publicada avaliando o BNP pré-operatório como preditor de resultados adversos em cirurgia cardíaca, entre 819 estudos relevantes identificados na literatura, apenas quatro associavam a concentração sérica pré-operatória de BNP a mortalidade e dentre estes apenas um analisou esta relação com auxílio de análise multivariada.<sup>(3)</sup> Nesse pequeno estudo citado (n=209), o BNP foi preditor independente de eventos cardíacos adversos, descritos como evento combinado de mortalidade e eventos não fatais (arritmia ventricular maligna, infarto do miocárdio e disfunção cardíaca).<sup>(43)</sup> Em nosso estudo, encontramos que o BNP pré-operatório foi preditor independente de mortalidade por todas as causas com metodologia especificamente voltada pra esse objetivo, sendo assim um estudo pioneiro em relação a seus resultados.

---

Nosso grupo acredita que o valor prognóstico do BNP pré-operatório deve-se a sua habilidade de se correlacionar com alterações hemodinâmicas intraventriculares mesmo em pacientes assintomáticos.<sup>(45)</sup> Descoberto em 1988, apenas em 1994 um estudo foi realizado para avaliar o local e mecanismo de secreção de BNP, demonstrando que valores mais elevados de BNP se correlacionaram significativamente a uma maior pressão capilar pulmonar, maior volume sistólico final do ventrículo esquerdo, menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo e a um menor índice cardíaco.<sup>(20,46-49)</sup> Conseqüentemente, concluiu-se que sua secreção é estimulada por um aumento do estresse da parede ventricular e correlaciona-se com variáveis de maior risco cardiovascular.<sup>(20,46,50)</sup> Por causa deste mecanismo fisiopatológico intrinsecamente relacionado a secreção do BNP nos acreditamos que seus níveis mais elevados foram associados de modo independente a mortalidade em cirurgia cardíaca.

No cenário de estratificação de risco pré-operatório em cirurgia cardíaca, sistemas de escores de risco são amplamente utilizados com ênfase na escolha do melhor método de tratamento de acordo com o risco encontrado, assim como podem ser utilizados para uma análise comparativa entre diferentes cirurgiões e centros de cirurgia cardíaca.<sup>(51-52)</sup> No entanto, condutas objetivando redução de riscoperioperatório são dificilmente adotadas baseando-se nesses sistemas, pois são constituídos de um grande número de variáveis, além de não possuírem um caráter evolutivo para avaliar intervenções pré-operatórias.<sup>(53)</sup> Terapias guiadas pelo nível de BNP têm sido efetivas em reduzir hospitalização e morte em pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca.<sup>(54)</sup> Sendo assim, o BNP poderia ser utilizado como um parâmetro não invasivo para avaliar a eficácia das reduções perioperatórias no estresse hemodinâmico

relacionado ao status volêmico desses pacientes objetivando melhor estratificação de risco e otimização dos resultados cirúrgicos.

O presente estudo foi elaborado para avaliar a associação entre o valor da concentração sérica pré-operatória de BNP e a mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de troca valvar ou cirurgia de revascularização do miocárdio. Dentre os demais estudos existentes nesse contexto apresenta o maior número de participantes, com resultado clinicamente relevante ao demonstrar que o BNP pré-operatório foi preditor independente do desfecho isolado de mortalidade pós-operatória em cirurgia cardíaca.

No entanto, nosso estudo possui limitações, tais como o fato de ter sido realizado em um único centro médico e possuir seguimento de curto prazo.

Novos estudos serão necessários para avaliar a associação entre a concentração sérica pré-operatória de BNP e a mortalidade em cirurgia cardíaca, pois os dados são limitados em relação a essa questão. Nosso estudo agrega informação à escassa literatura existente e sugere que a concentração sérica pré-operatória de BNP deveria ser incluída em todos os futuros estudos que avaliarem a mortalidade em cirurgia cardíaca como desfecho clínico.

## **5. CONCLUSÕES**

---

## **5. CONCLUSÕES**

Demonstrou-se que o valor pré-operatório de BNP elevado foi preditor independente de mortalidade em 30 dias de pós-operatório para pacientes submetidos a cirurgia cardíaca valvar ou revascularização cirúrgica do miocárdio. Esse achado eleva a possibilidade de que a terapia direcionada para a redução do BNP possa ser efetiva em reduzir mortalidade em cirurgia cardíaca



## **6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

**6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Bonow RO. New insights into the cardiac natriuretic peptides. *Circulation* 1996;93:1946-50.
2. Wilkins MR, Redondo J, Brown LA. The natriuretic-peptide family. *Lancet* 1997;349:1307-10.
3. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *New Engl J Med* 1998;339:321-28.
4. Litton E, Hoa KM. The use of pre-operative brain natriuretic peptides as a predictor of adverse outcomes after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:525-34.
5. Patel UD, Garg AX, Krumholz HM, Shlipak MG, Coca SG, Sint K, et al. Preoperative serum brain natriuretic peptide and risk of acute Kidney injury after cardiac surgery. *Circulation* 2012;125:1347-55.
6. Mitchell J, Webb ST. Is brain natriuretic peptide a marker for adverse postoperative outcomes in patients undergoing cardiac surgery? *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2011;12:467-72.
7. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:9-13.
8. Geissler HJ, Holzl P, Marohl S, Kuhn-Regnier F, Mehlhorn U, Sudkamp M, et al. Risk stratification in heart surgery: comparison of six score systems. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:400-6.

9. Struthers AD. Ten years of natriuretic peptide search: a new dawn for their diagnostic and therapeutic use? *BMJ* 1994;308:1615-9.
10. Suzuki S, Yoshimura M, Nakayama M, Harada E, Ito T, Nakamura S, et al. Plasma level of B-type natriuretic peptide a prognostic marker after acute myocardial infarction a long-term follow-up analysis. *Circulation* 2004;110:1387-91.
11. Hartmann F, Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Krum H, Mohacsi P, et al. Prognostic impact of plasma n-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe chronic congestive heart failure: a substudy of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) trial. *Circulation* 2004;110:1780-6.
12. Kirsch B. Electron microscopy of the atrium of the heart. *Exp Med Surg* 1956; 4:99-111.
13. de Bold AJ Heart atria granularity effects of changes in water-electrolyte balance. *Proc Soc Exp Biol Med* 1979;161:508-11.
14. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnemberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981;8:89-94.
15. Kangawa K., Matsuo H. Purification and complete amino acid sequence of alpha-human atrial natriuretic polypeptide (alpha-hANP) *Biochem Biophys Res Commun* 1984;118:131-39.
16. Flynn TG, de Bold ML, de Bold AJ. The amino acid sequence of an atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Biochem Biophys Res Commun* 1983;117:859-65.

17. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78-81.
18. Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;168:863-870.
19. Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, Januzzi JL. Biology of the Natriuretic Peptides. *Am J Cardiol* 2008;101:3-8.
20. Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: Natriuretic peptide receptors. *J Hypertens* 1992;10:1111-4.
21. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994;90:195-203.
22. Villacorta Júnior H, Mesquita ET. Clinical Applications of B-Type Natriuretic Peptide Assays. *Arq Bras Cardiol* 2006;86:251-55.
23. Kangawa K, Tawaragi Y, Oikawa S, Mizuno A, Sakuragawa Y, Nakazato H, et al. Identification of rat gamma atrial natriuretic polypeptide and characterization of the cDNA encoding its precursor. *Nature* 1984;312:152-55.
24. Tawaragi Y, Fuchimura K, Nakazato H, Tanaka S, Minamino N, Kangawa K, et al. Gene and precursor structure of porcine C-type natriuretic peptide. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;172: 627-32.
25. Kuno T, Andresen JW, Kamisaki Y, Waldman SA, Chang LY, Saheki S, et al. Co-purification of an atrial natriuretic factor receptor and particulate guanylate

- cyclase from rat lung. *J Biol Chem* 1986;261:5817-23.
26. Shimonaka M, Saheki T, Hagiwara H, Ishido M, Nogi A, Fujita T, et al. Purification of atrial natriuretic peptide receptor from bovine lung. Evidence for a disulfide-linked subunit structure. *J Biol Chem* 1986;262: 510-14.
27. Murthy KS, Teng BQ, Zhou H, Jin JG, Grider JR, Makhoul GM. G(i-1)/G(i-2)-dependent signaling by single-transmembrane natriuretic peptide clearance receptor. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;278:G974–80.
28. Hempel A, Noll T, Bach C, Piper HM, Willenbrock R, Höhnel K, et al. Atrial natriuretic peptide clearance receptor participates in modulating endothelial permeability. *Am J Physiol* 1998;275:H1818-25.
29. Tseng YC, Lahiri S, Sellitti DF, Burman KD, D'Avis JC, Wartofsky L. Characterization by affinity cross-linking of a receptor for atrial natriuretic peptide in cultured human thyroid cells associated with reductions in both adenosine 3',5'-monophosphate production and thyroglobulin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:528-33.
30. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362:316-22.
31. Imura H, Nakao K, Itoh H. The natriuretic peptide system in the brain: implications in the central control of cardiovascular and neuroendocrine functions. *Front Neuroendocrinol* 1992;13:217-249.
32. Laragh J.H. Atrial natriuretic hormone, the renin-aldosterone axis, and blood pressure-electrolyte homeostasis. *N Engl J Med* 1985;313:1330-40.
33. Wada A, Tsutamoto T, Matsuda Y, Kinoshita M. Cardiorenal and neurohormonal effects of endogenous atrial natriuretic peptide in dogs with

- severe congestive heart failure using a specific antagonist for guanylate cyclase-coupled receptors. *Circulation* 1994;89:2232-40.
34. Granton J, Cheng D. Risk stratification models for cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;12:167-74.
35. Heijmans JH, Maessen JG, Roekaerts HJ. Risk stratification for adverse outcome in cardiac surgery. *Eur J Anaesth* 2003;20: 15-27.
36. Nilsson J, Algotsson L, Høglund P, Luhrs C, Brandt J. Comparison of 19 preoperative risk stratification models on open-heart surgery. *Eur Heart J* 2006;27:867-74.
37. Kolh P. Importance of risk stratification models in cardiac surgery. *Eur Heart J* 2006;27:768-69.
38. Biancari F, Kangasniemi O-P, Luukkonen J, Vuorisalo S, Satta J, Pokela R, et al. Euroscore predicts immediate and late outcome after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2006;82:57-61.
39. Roques F, Nashef SAM, Michel P, Gauducheau E, Vincentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: Analysis of the Euroscore multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:816-23.
40. Swart MJ, Joubert G. The Euroscore does well for the surgeon outside Europe (Letter to the Editor). *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:145.
41. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol* 2009;93(1 Supl1):3-71.
42. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Ray KK, Gobin R, Saleheen D, et

- al. B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. *Circulation* 2009;120:2177-87.
43. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Frioies F, Ferreira S, Ferreira A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation* 2004; 110:2168-74.
44. Saito Y, Nakao K, Nishimura K, Sugawara A, Okumura K, Obata K, et al. Clinical application of atrial natriuretic polypeptide in patients with congestive heart failure: beneficial effects on left ventricular function. *Circulation* 1987;76:115-124.
45. Fellahi JL, Dacache G, Rubes D, Masseti M, Gérard JL, Hanouz JL. Does preoperative B-type natriuretic peptide better predict adverse outcome and prolonged length of stay than the standard European system for cardiac operative risk evaluation after cardiac surgery? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011;25;256-62.
46. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2357-68.
47. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78-81.
48. Augusto CA, Vicente WVA, Evora PRB, Rodrigues AJ, Klamt JG, Carlotti APCP, et al. High-dose aprotinin does not affect troponin I, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and renal function in children submitted to surgical correction with extracorporeal circulation. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2009;24:519-532.
49. Gabriel EA, Locali RF, Matsuoka PK, Almeida LS, Silva PSV, Ishigai MMS, et

- al. Pulmonary artery perfusion does not improve brain natriuretic peptide (BNP) levels in suine experimental reseach. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2010;25:516-26.
50. Mukoyama M, Naka K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans: evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, ANP and BNP. *J Clin Invest* 1991;87:1402-12.
51. Ranucci M, Castelvechio S, Menicanti L, Frigiola A, Pelissero G. Risk of Assessing Mortality Risk in Elective Cardiac Operations. *Circulation* 2009;119:3053-61.
52. Parsonnet V, Dean D, Bernstein AD. A method of uniform stratification of risk factors for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation* 1989;79 Supl I:13-12.
53. Tu JV, Sykora K, Naylor CD. Assessing the outcomes of coronary artery bypass graft surgery: how many risk factors are enough? *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1317-23.
54. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008;10:824-39.