



ARTIGO ORIGINAL

Utilidade do doseamento do peptídeo natriurético tipo B em doentes ambulatoriais com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

Antonio José Lagoeiro Jorge*, Monica Di Calafiori Freire, Mário Luiz Ribeiro, Luiz Cláudio Maluhy Fernandes, Pedro Gemal Lanzieri, Bruno Afonso Lagoeiro Jorge, João Gabriel B Lage, Maria Luiza Garcia Rosa, Evandro Tinoco Mesquita

Departamento de Medicina Clínica, Universidade Federal Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro, Brasil

Recebido a 14 de junho de 2012; aceite a 11 de outubro de 2012
Disponível na Internet a 1 de agosto de 2013

PALAVRAS-CHAVE

Peptídeo natriurético tipo B;
Insuficiência cardíaca;
Diástole;
Doentes ambulatoriais

Resumo Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) é uma síndrome de alta prevalência e difícil diagnóstico no ambulatorio. O doseamento de peptídeo natriurético tipo B (BNP) pode ser útil no diagnóstico de ICFEP, porém com valor de corte diferente daquele utilizado na sala de emergência. O objetivo desse estudo foi identificar o ponto de corte do BNP em doentes ambulatoriais para diagnóstico de ICFEP.

Métodos/resultados: Estudo prospectivo observacional envolvendo 161 doentes ambulatoriais (68,1 ± 11,5 anos, 72% mulheres) com suspeita de ICFEP. Doentes foram submetidos a exame clínico, eletrocardiograma, ecocardiograma com Doppler tecidual e doseamento de BNP e classificados de acordo com critérios propostos por Paulus et al. para diagnóstico de ICFEP. ICFEP foi confirmada em 49 doentes que apresentavam valores mais elevados de BNP (144,4 pg/mL mediana 113 pg/mL versus 27,6 pg/mL mediana 16,7 pg/mL $p < 0,0001$). Uma correlação significativa foi mostrada entre BNP e volume da aurícula esquerda indexada ($\rho = 0,554$, $p < 0,0001$), idade ($\rho = 0,452$, $p < 0,0001$) e relação E/E' ($\rho = 0,345$, $p < 0,0001$). A área sob a curva ROC para BNP detectar ICFEP foi 0,92 (95% IC, 0,87-0,96, $p < 0,0001$) e o valor de corte de 51 pg/mL foi o que melhor se correlacionou com o diagnóstico de ICFEP (sensibilidade 86%, especificidade 86%, acuidade de 86%).

Conclusão: Valores de BNP em doentes ambulatoriais com ICFEP são significativamente mais elevados que os valores dos doentes sem ICFEP. O valor de corte do BNP de 51 pg/mL apresentou melhor acuidade diagnóstica para ICFEP em doentes ambulatoriais.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

Correio eletrônico: lagoeiro@globocom (A.J. Lagoeiro Jorge).

KEYWORDS

B-type natriuretic peptide;
Heart failure;
Diastole;
Outpatients

Utility of B-type natriuretic peptide measurement in outpatients with heart failure with preserved ejection fraction

Abstract

Introduction: Heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF) is a highly prevalent syndrome that is difficult to diagnose in outpatients. The measurement of B-type natriuretic peptide (BNP) may be useful in the diagnosis of HFPEF, but with a different cutoff from that used in the emergency room. The aim of this study was to identify the BNP cutoff for a diagnosis of HFPEF in outpatients.

Methods and Results: This prospective, observational study enrolled 161 outpatients (aged 68.1 ± 11.5 years, 72% female) with suspected HFPEF. Patients underwent ECG, tissue Doppler imaging, and plasma BNP measurement, and were classified in accordance with algorithms for the diagnosis of HFPEF. HFPEF was confirmed in 49 patients, who presented higher BNP values (mean 144.4 pg/ml, median 113 pg/ml, vs. mean 27.6 pg/ml, median 16.7 pg/ml, $p < 0.0001$). The results showed a significant correlation between BNP levels and left atrial volume index ($r = 0.554$, $p < 0.0001$), age ($r = 0.452$; $p < 0.0001$) and E/E' ratio ($r = 0.345$, $p < 0.0001$). The area under the ROC curve for BNP to detect HFPEF was 0.92 (95% confidence interval: 0.87-0.96; $p < 0.001$), and 51 pg/ml was identified as the best cutoff to detect HFPEF, with sensitivity of 86%, specificity of 86% and accuracy of 86%.

Conclusions: BNP levels in outpatients with HFPEF are significantly higher than in those without. A cutoff value of 51 pg/ml had the best diagnostic accuracy in outpatients.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é um problema de saúde pública em todo o mundo e uma em cada cinco pessoas com mais de 40 anos irão desenvolver IC durante a sua vida. IC é no Brasil a principal causa de internação entre os idosos com mais de 60 anos¹.

Mais da metade dos doentes com IC são classificados como IC com fração de ejeção preservada (ICFEP)² e a proporção de doentes com ICFEP tem crescido tanto em países desenvolvidos como naqueles em desenvolvimento devido ao envelhecimento da população e ao aumento do reconhecimento médico da síndrome que compromete principalmente mulheres e doentes com múltiplas comorbidades³⁻⁵. Gastos associados com IC são elevados tanto em doentes no ambiente hospitalar como no cenário ambulatorial, independentemente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Portanto, a utilização de um exame de fácil execução pode ser útil na triagem desses doentes para realização de uma investigação mais complexa²⁻⁶.

O peptídeo natriurético tipo B (BNP) é liberado em resposta ao aumento da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo (VE)⁷ e ao estresse parietal diastólico final do VE⁸ e níveis séricos de BNP são úteis tanto para o diagnóstico (confirmando ou não a presença de IC) como para avaliação do prognóstico da IC^{9,10}.

Artigo escrito por Paulus et al.⁶ propôs critérios para diagnóstico e exclusão de ICFEP que incluem parâmetros ecodopplercardiográficos e doseamento do BNP⁶. O ponto de corte do BNP utilizado por Paulus et al.⁶ foi baseado em dados do estudo de Maisel et al., que utilizou doentes agudos na sala de emergência com IC aguda¹¹.

Por outro lado, estudos usando valores de BNP em doentes ambulatoriais mostraram valores menores do que os utilizados por Paulus para diagnóstico de ICFEP, porém

com critérios ecodopplercardiográficos diferentes para confirmação diagnóstica^{12,13}.

Portanto, o melhor valor do ponto de corte do BNP para confirmar ou excluir ICFEP em doentes ambulatoriais pelos critérios propostos por Paulus não foram validados na prática clínica e a realização de um exame de baixo custo, como o BNP, pode ajudar a excluir ICFEP e direcionar a investigação das queixas do paciente para outras áreas.

O objetivo desse estudo é tentar identificar a acuidade diagnóstica e o melhor valor de corte do BNP em doentes ambulatoriais para confirmar ou excluir ICFEP de acordo com os critérios de Paulus et al.

Metodologia**População**

Estudo prospectivo, observacional e transversal envolvendo consecutivamente 161 doentes ambulatoriais (média de idade $68,1 \pm 11,5$ anos; 72% mulheres) com suspeita clínica de IC. Todos os doentes estavam em classe funcional II ou III da *New York Heart Association*. ICFEP foi definida de acordo com os critérios da SEC que incluíam presença de sinais ou sintomas de IC, FEVE $\geq 50\%$, volume diastólico final indexado do VE (VDF-i) ≤ 97 mL/m² e presença de disfunção diastólica⁶.

Evidências diagnósticas de disfunção diastólica foram obtidas pelo ecocardiograma com Doppler tecidual (EDT) pela presença da relação E/E' > 15 . Se E/E' fosse sugestiva de disfunção diastólica (entre 8-15), outras medidas ecocardiográficas deveriam ser utilizadas para confirmar o diagnóstico como massa do VE indexada (≥ 122 e ≥ 149 g/m² para mulheres e homens respectivamente), volume da aurícula esquerda indexado (VAE-i ≥ 40 mL/m²), relação E/A

<0,5 com tempo de desaceleração de E >280 ms. Um eletrocardiograma com fibrilação atrial na presença de relação E/E' entre -15 também confirmaria o diagnóstico de ICFCP⁶.

Doentes com doença valvular cardíaca severa, portadores de marca-passo definitivo, doentes submetidos a cirurgia cardíaca nos últimos seis meses e portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica severa foram excluídos do estudo. O estudo encontra-se de acordo com os princípios estabelecidos na declaração de Helsinki e o protocolo foi aprovado pelo comitê de ética da instituição (número 00410.258.000-08) e todos os doentes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes da inclusão no estudo.

Ecocardiograma convencional e Doppler tecidual

O ecodopplercardiograma foi realizado por um ecocardiografista com utilização do aparelho VIVID 7 (GE® EUA), e analisado com *software* ECHOPAC por um investigador experiente sem o conhecimento prévio dos resultados dos outros exames. O exame foi realizado segundo as recomendações para quantificação de câmaras da ASE/EAE¹⁴.

A função sistólica foi avaliada pela medida da FEVE e pelo estiramento do eixo longitudinal (S') obtido pelo Doppler tecidual.

A medida do VAE foi obtida através do método biplanar de discos (regra de Simpson modificada) com a utilização do corte apical quatro e duas câmaras em sístole ventricular esquerda final, indexado a superfície corporal. Os parâmetros da função diastólica foram estimados pela média de cinco batimentos consecutivos. O fluxo transmitral inicial (E) e tardio (A) e o tempo de desaceleração da onda E foram medidos. A velocidade do relaxamento miocárdico no início da diástole (E') foi medida pelo EDT nos segmentos septal e lateral do anel mitral e a média dessas medidas obtidas. Todos os exames foram gravados em mídia digital para futuras análises e revisões.

Eletrocardiograma

Todos os doentes foram submetidos ao exame de ECG em 12 derivações em repouso para identificar a presença de fibrilação atrial.

Peptídeo natriurético do tipo B O BNP foi dosado no sangue através do *Triage BNP Test* (BIOSITE – EUA), que é um teste rápido por fluoroimunoanálise para medida quantitativa de BNP com leitura pelo *Triage Meter*. Os valores de BNP foram expressos em pg/mL.

Análise estatística

A análise estatística foi processada pelo *software* SPSS® versão 15.0. As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas em média \pm desvio padrão e as demais em mediana. Foram usados os testes ANOVA e qui-quadrado para testar diferença de médias entre variáveis contínuas com distribuição normal, entre as contínuas sem distribuição normal e entre as variáveis categóricas, respectivamente. A correlação de Spearman (rho) foi utilizada para medir a associação entre o BNP e as variáveis clínicas e ecocardiográficas. Uma curva *receiver operator characteristic* (ROC)

foi construída para expressar a sensibilidade e especificidade do BNP em diagnosticar ICFCP. Foi adotado um nível de significância estatística de 0,05.

Resultados

As características clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas dos doentes são mostradas na [Tabela 1](#).

Doentes com ICFCP eram mais idosos, com maior prevalência de hipertensão arterial, diabetes, fibrilação atrial e menores valores na taxa de filtração glomerular (TFG) em relação aos doentes sem ICFCP ([Tabela 1](#)).

Os parâmetros de função sistólica e diastólica avaliados pelo ecodopplercardiograma demonstraram disfunção sistólica e diastólica mais acentuada no grupo com ICFCP em relação ao grupo sem ICFCP ([Tabela 1](#)).

BNP foi significativamente diferente entre doentes com e sem ICFCP (144,4 mediana de 113 pg/*versus* 27,6 mediana de 16,7 pg/mL $p < 0,0001$).

A [Tabela 2](#) mostra a correlação do BNP com as variáveis clínicas e ecocardiográficas. Observa-se uma correlação direta entre valores do VAE-I, idade e da relação E/E' e indireta da taxa de filtração glomerular estimada com os níveis de BNP.

A área sob a curva ROC para o BNP detectar ICFCP foi de 0,92 (95% IC, 0,87-0,96; $p < 0,0001$) ([Figura 1](#)) e o valor de corte do BNP de 51 pg/mL foi o que melhor se correlacionou com o diagnóstico de ICFCP em doentes ambulatoriais com uma sensibilidade de 86%, especificidade de 86%, valor preditivo positivo de 93% e valor preditivo negativo de 72%, com uma acuidade diagnóstica de 86%.

Discussão

Esse trabalho foi o primeiro a utilizar os critérios da SEC⁶ para diagnóstico e exclusão de ICFCP, de modo prospectivo, em doentes ambulatoriais e demonstrar que doentes com ICFCP apresentam valores elevados de BNP, porém com valores menores daqueles encontrados em doentes na sala de emergência. Nossos dados sugerem que valores de corte de BNP para ICFCP em doentes ambulatoriais poderiam ser menores do que os valores apresentados no consenso da SEC, que foi baseado em estudos com doentes apresentando IC aguda⁶.

Na sala de emergência, sinais e sintomas de IC congestiva estão usualmente presentes e como muitos doentes são hospitalizados por edema agudo de pulmão valores de BNP são mais elevados quando comparados a doentes ambulatoriais como já foi demonstrado pelo estudo BNP envolvendo 1.586 doentes em que um valor de corte do BNP de 100 pg/mL teve uma sensibilidade de 90% e especificidade de 76% para diferenciar IC aguda independente do valor da FEVE, de outras causas de dispneia¹⁵.

Em doentes ambulatoriais com ICFCP a única queixa apresentada pelo paciente pode ser a dispneia aos esforços sem sinais de congestão e esses doentes são geralmente mulheres, idosos, obesos e com múltiplas comorbidades¹⁶. O diagnóstico de ICFCP nesses casos é um desafio para o médico e o uso de um biomarcador como o BNP seria útil na identificação desses doentes, porém esses doentes irão ter

Tabela 1 Características clínicas, laboratoriais, função sistólica e diastólica pelo Ecodopplercardiograma e Eco Doppler tecidual

	Total (n = 161)	Com ICPEP (n = 49)	Sem ICPEP (n = 112)	p
BNP pg/mL*	63,1 (28,3)	144,4 (113)	27,6 (16,7)	< 0,0001
Idade (anos)	68,1 ± 11,5	74,7 ± 11,5	65,3 ± 10,4	< 0,0001
Sexo feminino (%)	72	80	69	0,110
FC (bpm)	77 ± 16	83 ± 21	74 ± 14	0,002
IMC kg/m ²	29,4 ± 6,0	28,9 ± 6,7	29,6 ± 5,7	0,546
PCR US mg/dL*	0,54 (0,30)	0,48 (0,30)	0,57 (0,32)	0,527
HAS (%)	90	94	88	0,221
PAS mmHg	153 ± 26	159 ± 28	150 ± 24	0,036
Diabetes (%)	29	41	23	0,020
Glicose mg/dL	106 ± 30	112 ± 37	103 ± 25	0,072
Fibrilação atrial (%)	11	31	3	< 0,0001
Função renal				
Creatinina mg/dL	0,91 ± 0,27	0,95 ± 0,24	0,88 ± 0,28	0,135
TFG ml/min	87,1 ± 40,3	71,2 ± 33,3	94,1 ± 41,2	0,001
Função sistólica				
FEVE(%)	73 ± 8	71 ± 9	74 ± 8	0,028
S' cm/s	8,9 ± 2,4	7,6 ± 2,2	9,4 ± 2,3	< 0,0001
Função diastólica				
E' cm/s	8,9 ± 2,7	7,8 ± 2,6	9,4 ± 2,6	< 0,0001
Relação E/E'	9,5 ± 4,8	14,0 ± 6,1	7,6 ± 2,2	< 0,0001
VAE-1 ml/m ²	33,4 ± 12,0	44,5 ± 12,8	28,5 ± 7,6	< 0,0001
Relação E/A**	0,88 ± 0,47	1,1 ± 0,76	0,83 ± 0,31	0,006
Massa VE-1 g/m ²	90,1 ± 24,2	96,4 ± 25,0	87,7 ± 23,4	0,022

BNP: peptídeo natriurético tipo B; FC: frequência cardíaca; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HAS hipertensão arterial; IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PCR US proteína C reativa ultra-sensível; TFG taxa de filtração glomerular estimada; VAE-1: volume da aurícula esquerda indexada; massa VE-1: massa do ventrículo esquerdo indexado; Variáveis categóricas: Pearson *chi-square*; Variáveis numéricas – ANOVA.

* Mediana.

** Não avaliado em doentes com fibrilação atrial (n = 143). Diferenças significativas entre grupos para valor de p < 0,05.

Tabela 2 Correlação entre o BNP e variáveis clínicas, laboratoriais e ecodopplercardiográficas

	Spearman (rho)	p
Idade (anos)	0,452	< 0,0001
PAS mmHg	- 0,012	0,880
FC (bpm)	0,045	0,570
TFG ml/min	- 0,329	< 0,0001
FEVE (%)	0,049	0,535
S' (cm/s)	- 0,203	0,011
E' (cm/s)	- 0,147	0,062
Relação E/E'	0,345	< 0,0001
VAE-1 (ml/m ²)	0,554	< 0,0001
Relação E/A	- 0,077	0,363
Massa VE-1 (g/m ²)	0,059	0,455

BNP: peptídeo natriurético tipo B; FC: frequência cardíaca; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PAS: pressão arterial sistólica; TFG: taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula de Cockcroft-Gault; VAE-1: volume da aurícula esquerda indexada; massa VE-1: massa do ventrículo esquerdo indexado. Correlação é significativa até o p valor = 0,05.

valores menores de BNP quando comparados com doentes na sala de emergência.

Nossos dados demonstram que doentes com ICPEP apresentam importante disfunção diastólica caracterizada por alterações do relaxamento ventricular (E') e aumento nas pressões de enchimento do VE (VAE-1 e relação E/E') na presença de FEVE normal. A correlação dos valores de BNP com parâmetros ecocardiográficos observados nesse estudo refletem a associação do BNP com a função diastólica do VE. Portanto BNP é uma importante ferramenta de fácil execução na avaliação de dispneia em doentes ambulatoriais com suspeita de IC.

Arques et al.¹⁷ estudaram 26 doentes ambulatoriais que apresentavam dispneia crônica como única manifestação de IC, estes doentes foram submetidos a cateterização cardíaca, considerado o padrão ouro para confirmar o diagnóstico de ICPEP¹⁸. O estudo demonstrou que valores de BNP de 31 pg/mL eram preditivos de ICPEP (p=0,003) com 67% de sensibilidade e 73% de especificidade (área sob a curva ROC de 0,76, IC 0,55-0,90; p=0,007)¹⁷.

Penicka et al.¹⁹ avaliaram 30 doentes ambulatoriais (73% mulheres) com dispneia crônica não explicada em classe funcional II e III e FEVE > 50% que foram submetidos a cateterização cardíaca. Nesses doentes ICPEP foi

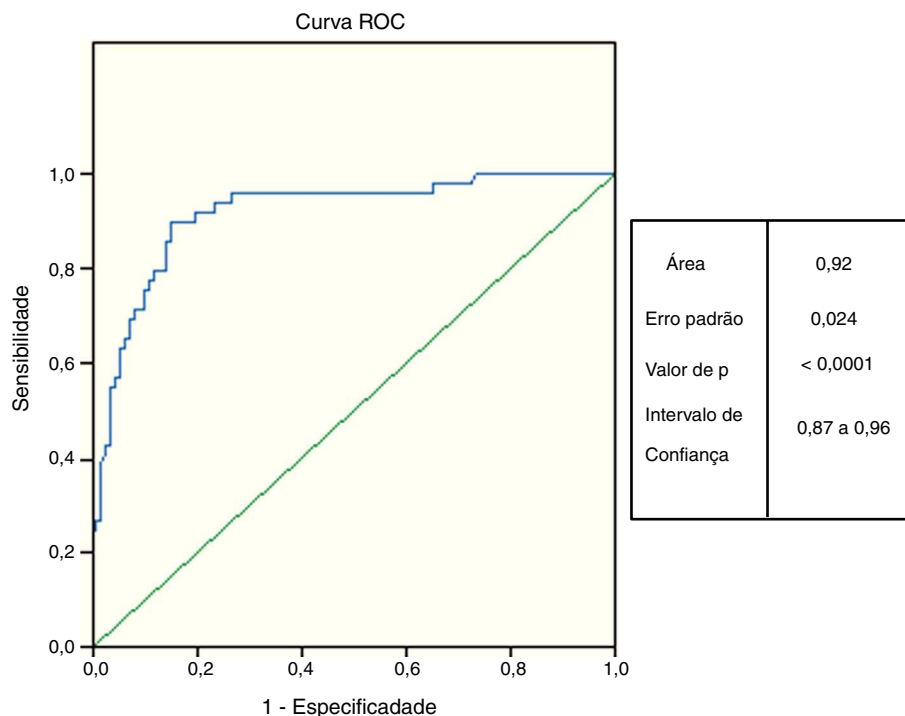


Figura 1 Curva Receiver operating characteristic (ROC) para estabelecer o melhor ponto de corte do BNP para diagnosticar IC FEP em doentes ambulatoriais.

definida pela presença de uma pressão diastólica final do VE > 16 mmHg em repouso durante a intervenção hemodinâmica e 20 doentes (66%) tiveram o diagnóstico de IC FEP confirmado. BNP foi mais elevado no grupo IC FEP comparado com o grupo controle (68 versus 21 pg/mL $p=0,09$). Neste estudo somente três doentes mostraram valores de BNP acima do ponto de corte recomendado propostos por Paulus et al. (200 pg/mL) para diagnóstico de IC FEP¹⁹.

Kitzman et al.¹³ avaliando 147 doentes ambulatoriais em que 59 eram portadores de IC FEP, observaram um valor médio de BNP no grupo IC FEP de 56 ± 30 pg/mL.

Os dados desses estudos em relação a valores de corte do BNP^{13,17,19}, em doentes com IC FEP, são consistentes com o que foi observado em nosso trabalho, confirmando que doentes ambulatoriais com IC FEP podem ter valores de corte do BNP bem menores do que os valores estabelecidos pela SEC⁶.

Estabelecer um valor de corte do BNP mais adequado para doentes ambulatoriais com suspeita de IC FEP em vez dos valores hoje utilizados poderia ajudar na triagem desses doentes na atenção primária. Zuber et al.²⁰ estudaram 384 doentes para avaliar a acuidade dos peptídeos natriuréticos no diagnóstico de IC na atenção primária. Doentes foram divididos de acordo com dados clínicos e ecocardiográficos em IC FEP (31-8%) e IC FER (193 – 50%) e foi utilizado o valor de corte recomendado para BNP de 100 pg/mL para diagnosticar e excluir IC, sendo que esse valor apresentou resultado falso negativo em 25% dos doentes com IC. O estudo concluiu que o valor de corte de 100 pg/mL falhou na exclusão de doentes com IC na atenção primária.

A recente diretriz europeia para o diagnóstico e tratamento da IC aguda e crônica²¹ propõe um novo ponto de corte do BNP (35 pg/mL) para excluir IC (fração de

ejeção reduzida ou preservada) em doentes no ambulatório capaz de minimizar a ocorrência de falsos negativos e a realização de ecocardiogramas desnecessários. Este valor foi baseado em dados de oito artigos²²⁻²⁹ que utilizaram doentes com suspeita de IC ou em risco de desenvolver IC devido a presença de disfunção ventricular. O ponto de corte de 51 pg/mL encontrado em nosso artigo é específico para IC FEP e apresenta um valor preditivo positivo de 93% e negativo de 72%, sendo útil para confirmar ou excluir IC FEP em doentes no ambulatório.

Com o acentuado envelhecimento observado na população, que terá como causa um aumento do número de casos de IC FEP, o doseamento do BNP pode se tornar uma ferramenta de baixo custo e de mais fácil execução que o ecocardiograma para triagem desses doentes no ambulatório.

Nosso estudo precisa ser interpretado à luz de suas limitações. Como o número absoluto de doentes em que IC FEP foi confirmada era pequeno e considerando o caráter heterogêneo da síndrome e os efeitos resultantes da presença de comorbidades que podem interferir nos valores do BNP, futuros estudos envolvendo amostras com um grande número de doentes ambulatoriais se tornam necessários para validar esses achados.

Conclusão

Valores de BNP em doentes ambulatoriais com IC FEP, diagnosticados pelos critérios da Sociedade Europeia de Cardiologia, são mais elevados em relação aos doentes em que IC FEP foi excluída. O valor de corte de 51 pg/mL nesta população estudada foi o que apresentou melhor acuidade diagnóstica para IC FEP em doentes ambulatoriais.

Responsabilidades éticas

Proteção dos seres humanos e animais. Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com os da Associação Médica Mundial e da Declaração de Helsinki.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos de seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes e que todos os pacientes incluídos no estudo receberam informações suficientes e deram o seu consentimento informado por escrito para participar nesse estudo.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

- Schmidt MI, Duncan BB, Silva GA, et al. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais. *The Lancet*. 2011. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60135-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60135-9).
- Moutinho MAE, Colucci FA, Alcoforado V, et al. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e com disfunção sistólica na comunidade. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90:145–50.
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355:251–9.
- Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *Eur Heart J*. 2008;29:339–47.
- Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: An epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:1565–74.
- Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: A consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:2539–50.
- Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: Comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation*. 2002;105:595–601.
- Iwanaga Y, Nishi I, Furuishi S, et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:742–8.
- Cheung BMY. Plasma concentration of brain natriuretic peptide is related to diastolic function in hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1997;24:966–8.
- Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*. 2000;102:1788–94.
- Maisel AS, McCord J, Nowak RM, et al., Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2010–7.
- Mottram PM, Leano R, Marwick TH. Usefulness of B-type natriuretic peptide in hypertensive patients with exertional dyspnea and normal left ventricular ejection fraction and correlation with new echocardiographic indexes of systolic and diastolic function. *Am J Cardiol*. 2003;92:1434–8.
- Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA*. 2002;288:2144–50.
- Lang MR, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7:79–108.
- 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;347:161–7.
- Borlaug BA, Redfield MM. Are systolic and diastolic heart failure overlapping or distinct phenotypes within the heart failure spectrum? *Circulation*. 2011;123:2006–14.
- Arques S, Jaubert MP, Bonello L, et al. Usefulness of basal B-type natriuretic peptide levels for the diagnosis of diastolic heart failure in young patients: an echocardiographic-catheterization study. *Int J Cardiol*. 2009. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.03.127>.
- Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure - abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med*. 2004;350:1953–9.
- Penicka M, Bartunek J, Trakalova H, et al. Heart failure with preserved ejection fraction in outpatients with unexplained dyspnea. *JACC*. 2010;55:1701–10.
- Zuber M, Cuculi F, Jost CA, et al. Value of brain natriuretic peptides in primary care patients with the clinical diagnosis of chronic heart failure. *J Scand Cardiovasc*. 2009;26:1–6.
- McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J*. 2012;33:1787–847.
- Fuat A, Murphy JJ, Hungin AP, et al. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract*. 2006;56:327–33.
- Yamamoto K, Burnett Jr JC, Bermudez EA, et al. Clinical criteria and biochemical markers for the detection of systolic dysfunction. *J Card Fail*. 2000;6:194–200.
- Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet*. 1997;350:1349–53.
- Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med*. 2001;111:274–9.
- Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA, et al. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: An individual patient data meta-analysis. *Heart*. 2011;97:959–63.
- Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, et al. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. *J Card Fail*. 2011;17:729–34.
- Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjaer J, et al. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal proBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail*. 2005;11:S15–20.
- Nielsen OW, Rasmussen V, Christensen NJ, et al. Neuroendocrine testing in community patients with heart disease: Plasma N-terminal proatrial natriuretic peptide predicts morbidity and mortality stronger than catecholamines and heart rate variability. *Scand J Clin Lab Invest*. 2004;64:619–28.