

Artigo  
Original

# Desempenho do Peptídio Natriurético Cerebral como Preditor de Insuficiência Mitral Significativa

2

Brain Natriuretic Peptide as a Predictor of Clinically Significant Mitral Valve Insufficiency

Fabrício Braga, Serafim de Sá Jr, José Kezen, Ilan Gottlieb, Benoit Bibas, André Gustavo Senra, Flávio Alvim, Celso Musa, Marcelo Villa-Fortes, Pedro Paulo Sampaio, André Feijó, Marcio Carvalho, Gustavo Nobre, Augusto César Neno, Alexandre Bahia, Luiz Danc, Gustavo Oliveira, Luiz Fernando de Barros Corrêa, João Mansur Filho

Hospital Samaritano (RJ)

**Palavras-chave:** Insuficiência mitral, Ecocardiograma, BNP

**Key words:** Mitral regurgitation, Echocardiogram, BNP

## Resumo

**Fundamento:** O Peptídio Natriurético Cerebral (BNP) tem se mostrado um importante auxiliar no diagnóstico diferencial de dispnéia na sala de emergência, entretanto, a sua exatidão varia de acordo com o achado ecocardiográfico que se quer prever.

**Objetivo:** Avaliar o desempenho do BNP como preditor de insuficiência mitral (IM), pelo menos moderada, em pacientes com queixa de dispnéia.

**Métodos:** Imediatamente após a anamnese e o exame físico foi realizada a coleta de sangue para a dosagem de BNP, seguida pelo ecocardiograma transtorácico. Para a análise da função ventricular esquerda (VE) foi utilizado critério subjetivo, assim como para a quantificação da regurgitação mitral (análise do jato regurgitante pelo Doppler colorido e pulsado), sendo a IM considerada significativa, quando  $\geq$  moderada. O poder discriminatório do BNP para detectar IM significativa foi analisado através da área sobre a curva ROC (ASROC), nos seguintes contextos: 1) em toda a população amostral; 2) apenas nos pacientes com disfunção sistólica de VE (DSVE); 3) apenas nos pacientes sem disfunção sistólica de VE (SDSVE). Também foi realizada a ASROC para a disfunção sistólica de VE + IM (DSVEIM) na população amostral.

**Resultados:** Foram analisados 250 pacientes (47,6% masculinos), com idade média de  $77,4 \pm 12,4$  anos. A correlação entre o BNP e a IM foi considerada boa ( $r=0,488$  com  $p=0,000001$ ). As ASROC foram 0,866 (95% CI 0,804-0,928), 0,815

## Abstract

**Background:** Brain natriuretic peptide (BNP) proves to be a useful diagnostic tool in differentiating cardiac from non-cardiac causes of dyspnea in patients admitted to the Emergency room with acute dyspnea. However, the accuracy of serum BNP levels in determining the presence of ventricular dysfunction varies according to the type of echocardiographic finding it aims to predict.

**Objective:** To evaluate the diagnostic performance of serum BNP level as a predictor of mitral valve insufficiency (MVI), to a degree moderate as it may be in patients with acute dyspnea.

**Methods:** Patients had blood drawn and 2D-echocardiography performed immediately after undergoing a complete history taking and physical examination in the Emergency Room. Left ventricular systolic function and quantification of mitral valve regurgitant flow (by continuous wave color-Doppler) were undertaken, and the MVI, if present, was considered significant when defined as at least moderate by the operator.

The discriminatory power of serum BNP levels to detect MVI was analyzed through the area-under-the-curve (ROC). Patients were divided into three categories: 1) all patients included in the study; 2) those with left ventricular systolic dysfunction (LVSD) only; and 3) only those without LVSD. The area-under-the-curve (ROC) for the combination of LVSD and MVI was also calculated.

**Results:** A total of 250 patients (47.6% male) were analyzed. Mean age was  $77.4 \pm 12.4$  years. There was good correlation between serum BNP levels and MVI

(95% CI 0,695-0,936) e 0,800 (95% CI 0,685-0,915) para respectivamente TP, SDSVE e DSVE. A ARSROC para a DSVEIM foi 0,906 (95% CI 0,855-0,957).

**Conclusão:** A magnitude da IM aumenta o BNP de forma linear. O poder discriminatório do BNP para IM foi bom (ASROC $\geq$ 0,8), tanto na população amostral quanto nos subgrupos DSVE e SDSVE, porém foi maior para discriminar DSVEIM.

(Spearman's rho,  $r=0.488$  com  $p=0.000001$ ). The ROC were 0.866 (95% CI 0.804-0.928), 0.815 (95% CI 0.695-0.936) e 0.800 for (95% CI 0.685-0.915) for all patients, those with LVSD only and those without LVSD, respectively. The area-under-the-curve (ROC) BNP levels in patients with both LVSD and MVI were 0.906 (95% CI 0.855-0.957).

**Conclusion:** Serum BNP levels appear to increase linearly with the magnitude of MVI. The discriminatory power of serum BNP levels for MVI showed to be effective (ROC $\geq$ 0.8) in all patients studied as well as in the subgroups with or without LVSD, but it was more effective in discriminating those with both LVSD and MVI combined.

## Introdução

O Peptídeo Natriurético Cerebral do tipo B (BNP), neuro-hormônio secretado principalmente pelo miocárdio ventricular, em condições de sobrecarga volumétrica ou pressórica, tem sido de grande auxílio no diagnóstico e prognóstico de insuficiência cardíaca (IC), e seu uso já está bastante difundido na prática clínica, principalmente nas unidades de emergência cardíaca, ajudando no diagnóstico diferencial da dispnéia, e elevando-se nas etiologias cardíacas<sup>1-4</sup>. Em estudos de IC, o BNP tem mostrado uma boa correlação com achados hemodinâmicos, obtidos tanto por técnicas invasivas (por exemplo, o cateter de Swan Ganz), como não-invasivas (ecocardiograma)<sup>5</sup>.

Mais recentemente, estudos avaliaram a utilidade do BNP em várias doenças cardiovasculares, como cardiopatias congênitas, embolia pulmonar e doenças orovalvares. Contudo, os resultados ainda são conflitantes nessas condições clínicas, principalmente no que diz respeito a valores de corte, sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo.

Entre as doenças orovalvares, a insuficiência mitral apresenta um cenário hemodinâmico e de história natural em que a utilização de um marcador sorológico de sobrecarga ventricular, como o BNP, de fácil execução e baixo custo, parece interessante.

O objetivo deste estudo foi avaliar o desempenho do BNP na identificação de IM significativa (IMS), utilizando a análise subjetiva do Doppler colorido e contínuo, no ecocardiograma transtorácico, em pacientes admitidos na sala de emergência, com queixa de dispnéia, determinando valores de corte com melhor exatidão para esse diagnóstico, comparada com a performance de diagnóstico para a disfunção sistólica ventricular esquerda (DSVE) e para a disfunção diastólica ventricular esquerda (DDVE).

Foi avaliado ainda o impacto da presença de disfunção ventricular esquerda na exatidão do BNP em diagnosticar IMS.

## Metodologia

Foram analisados, retrospectivamente, todos os atendimentos de emergência cuja queixa principal era dispnéia, no período compreendido entre janeiro/2002 e dezembro/2004, nos quais a dosagem de BNP (Ensaio de imunofluorescência, Biosite, San Diego, Califórnia) e ecocardiograma transtorácico (Acuson Sequóia, Siemens, Mountain View, California) foram solicitados. Foram excluídos pacientes com creatinina sérica  $\geq 2,5$ mg/dl. Após anamnese e exame físico, os pacientes foram submetidos à coleta de sangue, seguida por ecocardiograma bidimensional (ECO2D). O tempo entre a coleta do sangue e a realização do ECO2D, nunca ultrapassou 1 hora e 30 minutos.

A análise da função ventricular esquerda foi realizada por critério subjetivo, assim como a quantificação da IM (análise do jato regurgitante pelo Doppler colorido e contínuo, nos cortes apicais)<sup>6</sup>. A partir destes dados, a IM foi classificada em: leve, moderada e grave. Foram consideradas IMS as regurgitações  $\geq$  moderada. O Quadro 1 resume os parâmetros ecocardiográficos avaliados, assim como a sua técnica de obtenção<sup>6,7</sup>.

Para a análise estatística foram utilizados os programas SPSS for Windows (*Statistical Package for the Social Science*), versão 10.0 (1999); e Microsoft Excel versão 2003. As variáveis contínuas foram descritas como média  $\pm$  desvio-padrão. Os testes de hipóteses utilizados foram: Teste t para variáveis contínuas com os pressupostos paramétricos, Teste U de Mann-Whitney para variáveis contínuas que corrompam os pressupostos paramétricos. As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste do qui-quadrado. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi

### Quadro 1 Descrição do achado ecocardiográfico

Parâmetro	Descrição do achado ecocardiográfico
IMS <sup>1</sup>	Análise do jato regurgitante pelo Doppler colorido e contínuo, nos cortes apicais. A partir destes dados a IM era classificada em: Leve, Moderada e Grave.
DSVE <sup>2</sup>	Análise subjetiva contratilidade global nos cortes transversos e paraesternal longitudinal.
DDVE <sup>3</sup>	1) Análise do Fluxo mitral, no corte apical quatro câmaras, com Doppler pulsado, através da relação das ondas E/A e do tempo de desaceleração da onda E(TDE). Classificada em Normal ( $0,75 < E/A < 1,5$ e $TDE > 140ms$ ); Déficit de relaxamento ( $E/A \geq 0,75$ ); Fluxo Pseudo Normal ( $0,75 < E/A < 1,5$ e $TDE > 140ms$ , com Manobra de Valsalva evidenciando $A > E$ ) e Fluxo Restritivo $E/A > 1,5$ . 2) Análise do Doppler tecidual do anel mitral através das velocidades das ondas E (fluxo mitral) / e' (Doppler tecidual): Normal ( $E/e' < 10$ e velocidade de $e' > 0,1m/s$ ); Déficit de relaxamento ( $E/e' < 10$ com velocidade de $e' < a'$ ); Fluxo pseudonormal ( $E/e' \geq 10$ com velocidade de $e' < a'$ ) e Fluxo Restritivo ( $E/e' \geq 10$ com velocidade de $e' < 0,05m/s$ )

1 IMS=Insuficiência mitral Significativa. Todas as regurgitações  $\geq$  Moderada.

2 DSVE=Disfunção Sistólica do Ventrículo Esquerdo. Classificada como DSVE qualquer disfunção  $\geq$  leve.

3 DDVE=Disfunção Diastólica do ventrículo esquerdo. Classificada como DDVE todos os casos de fluxo pseudonormal e restritivo (aumento da pressão atrial esquerda)

utilizado para detectar a presença de distribuição normal das variáveis. Para verificar a correlação entre as variáveis não-paramétricas foi utilizado o Rho de Spearman ( $r_s$ ). Todos os testes foram considerados significativos com valores de erro alfa menores que 5% ( $p < 0,05$ )<sup>8-10</sup>.

O poder discriminatório do BNP para IMS foi determinado pela área sobre a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para a detecção de IMS, DSVE e DDVE. Para a detecção de IMS, a área sobre a curva ROC (ASCROC) foi calculada na população amostral, apenas nos pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (DSVE) e nos pacientes sem disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (SDSVE), a fim de avaliar se a presença de DSVE altera o poder discriminatório do BNP para IMS. A significância da ASCROC foi estabelecida com intervalo de confiança de 95%. O poder discriminatório determinado pela ASCROC foi classificado segundo o *Traditional academic point system* (1-0,9=excelente; 0,89-0,80=boa; 0,79-0,70=regular; 0,69-0,6=fraco;  $< 0,6$ = falho)<sup>11</sup>.

Utilizando os dados de sensibilidade e especificidade obtidos através da curva ROC, e com

a frequência de cada alteração ecocardiográfica na amostra, foram calculados os valores preditivos positivos (VP+) e negativos (VP-), de cada um deles para cada valor de BNP. Com os valores de sensibilidade, especificidade, VP+ e VP, pode-se calcular a exatidão do teste (verdadeiros positivos+ verdadeiros negativos/ todos os resultados, ou seja, a probabilidade de estar certo, independente do resultado) para cada valor de BNP.

Um modelo de análise de regressão logística multivariada para a variável dependente - valor de BNP acima da média da amostra ( $> 301pg/ml$ )-, foi conduzido utilizando as seguintes variáveis categóricas fixas: idade  $> 60$  anos, sexo, presença de disfunção sistólica de VE, presença de disfunção diastólica de VE e presença de IMS.

## Resultados

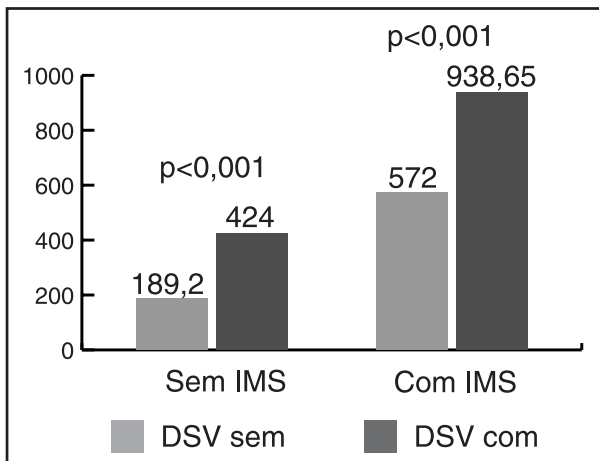
Foram analisados os resultados de exames de 250 pacientes. As características demográficas da população estão sumarizadas na Tabela 1. A correlação entre os valores de BNP foi considerada boa ( $r_s = 0,488$ ;  $p = 0,000001$ ).

**Tabela 1**  
Características da população amostral

	Total (%)	Com IMS (%)	Sem IMS (%)	Valor de p
n	250	32 (12,8)	218 (87,2)	
Sexo				
Homens	119 (47,6)	17 (14,3)	102 (85,7)	
Mulheres	131 (52,4)	15 (11,5)	116 (88,5)	0,503
BNP (pg/ml)	301 $\pm$ 392,9	801,3 $\pm$ 571,3	228 $\pm$ 297	$< 0,0001$
DSVE	56 (22,4)	20 (62,5)	36 (16,5)	$< 0,0001$
DDVE*	33 (17,2)	7 (50)	26 (14,6)	0,003

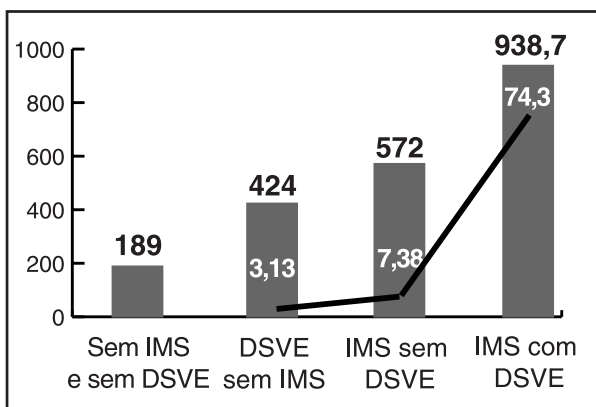
\* A função diastólica foi avaliada em 192 pacientes.

A Figura 1 mostra os valores médios de BNP na presença ou não de DSVE e/ou IMS, mostrando que a presença de IMS aumenta significativamente o BNP independente da função de VE. Na análise de regressão logística multivariada, a presença de IMS foi o maior preditor para valores BNP acima da média da população (OR=55,1; IC 95% 4,3-7,06).

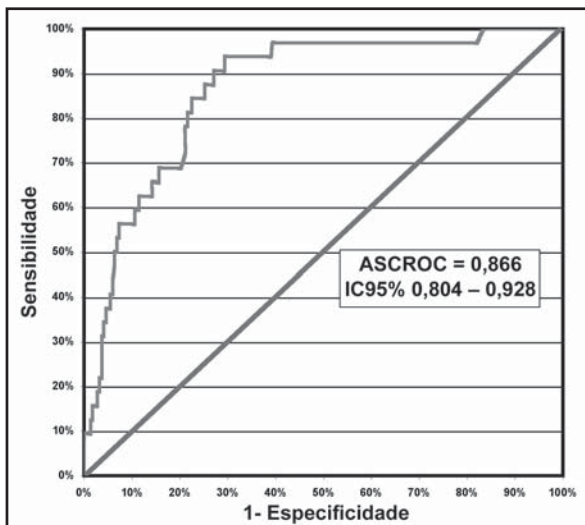


**Figura 1**  
Média do BNP de acordo com a presença ou não de IMS e/ou DSVE

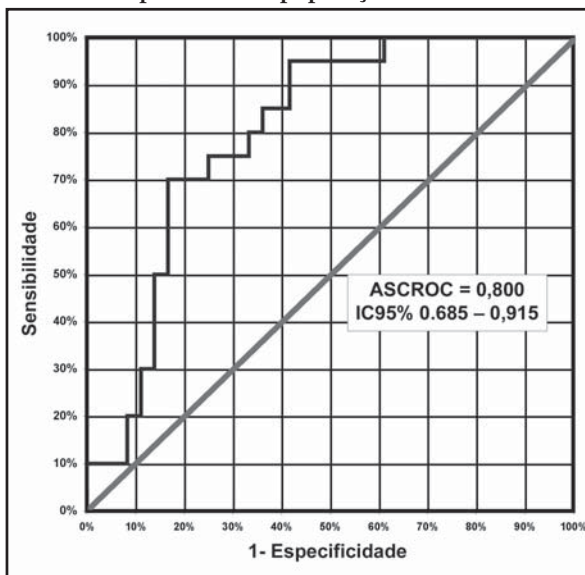
As Figura 2a, 2b e 2c mostram respectivamente as curvas ROC para IMS em TP, DSVE e SDSVE. O poder discriminatório do BNP para IMS pela ASROC foi semelhante nos três grupos, além de ser  $\geq 0,800$  (bom poder discriminatório) para a população amostral (TP= 0,866; IC 95% 0,804-0,928; DSVE=0,800; IC 95% 0,685-0,915; SDSVE=0,815; IC 95% 0,695-0,936). Na Figura 3 as barras ilustram os valores médios de BNP, mostrando um aumento progressivo com o surgimento de DSVE e IMS. A linha mostra a *odds ratio* de apresentar um BNP maior que a média da amostra, obtido mediante



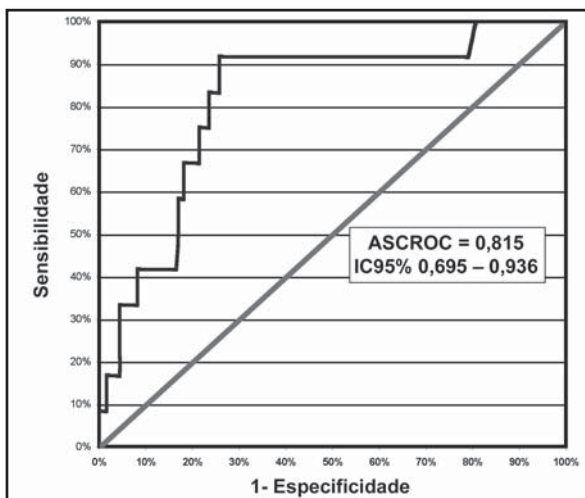
**Figura 3**  
Média dos valores de BNP (barras) e odds ratio para BNP > média



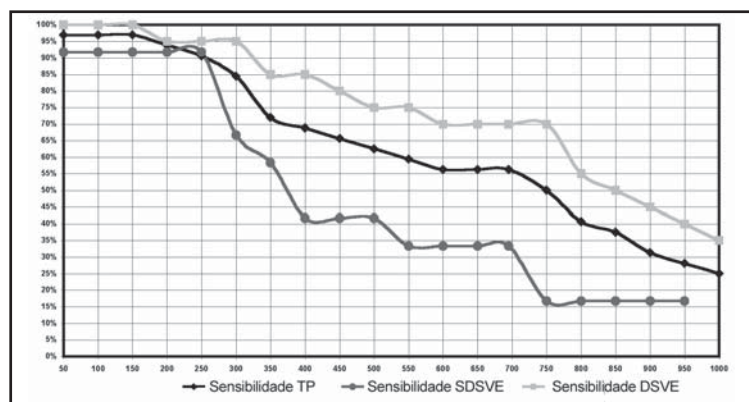
**Figura 2a**  
Curva ROC para IMS na população amostral



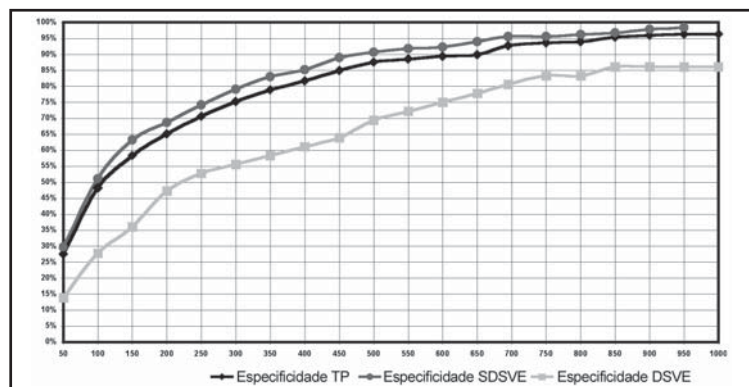
**Figura 2b**  
Curva ROC para IMS em portadores de disfunção sistólica de VE



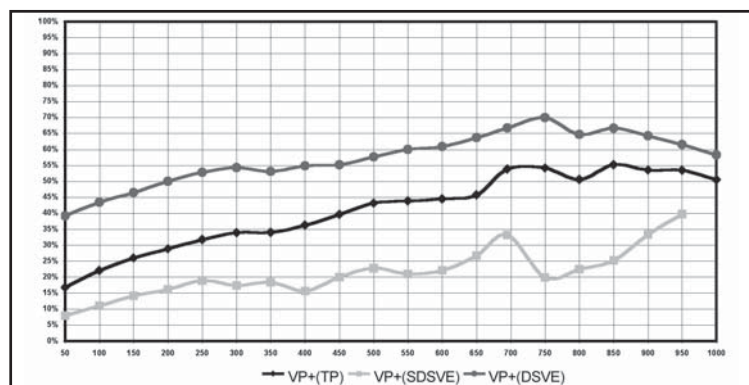
**Figura 2c**  
Curva ROC em portadores de função sistólica de VE normal



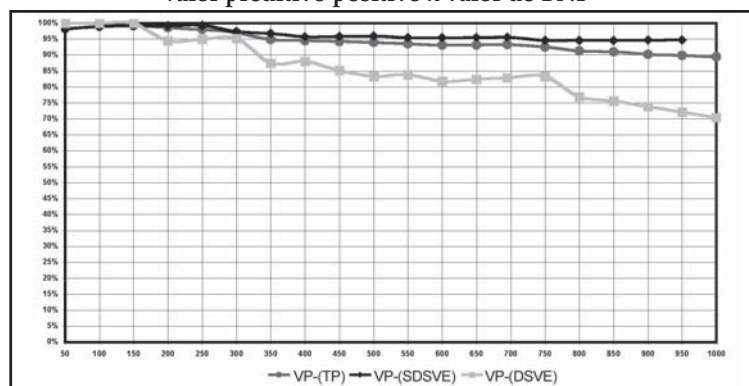
**Figura 5a**  
Sensibilidade x valor de BNP



**Figura 5b**  
Especificidade x valor de BNP

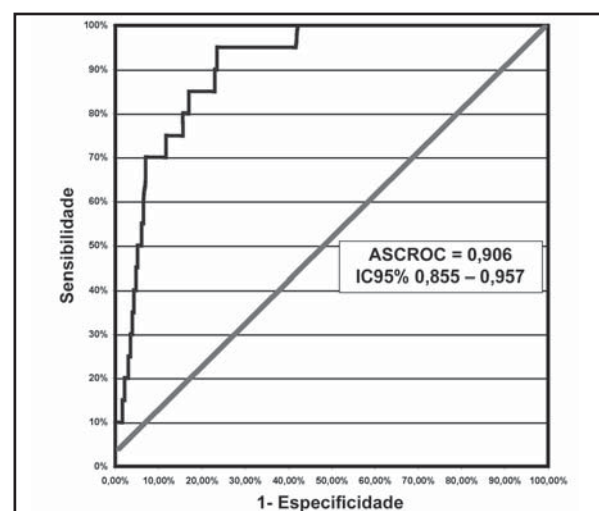


**Figura 5c**  
Valor preditivo positivo x valor de BNP



**Figura 5d**  
Valor preditivo negativo x valor de BNP

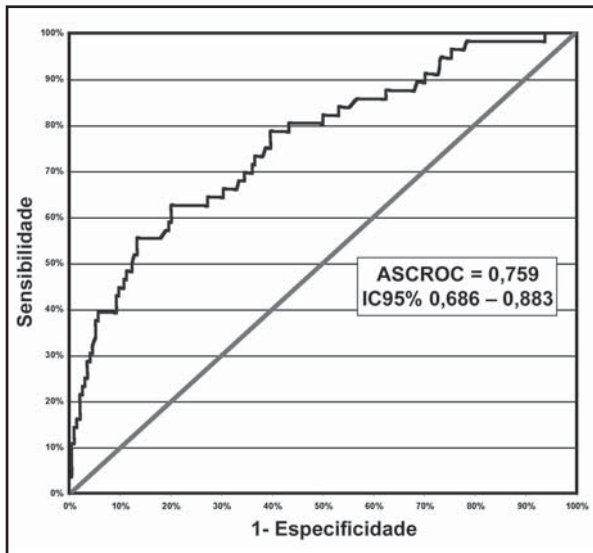
regressão logística univariada. Nota-se que, quando comparados ao subgrupo sem IMS e DSVE, os portadores de IMS com função sistólica normal apresentavam mais que o dobro do risco de ter um BNP maior que a média da amostra, do que o grupo com DSVE sem IMS (RC= 3,13 IC 95% 1,4 - 6,63 versus 7,83 IC 95% 2,23- 27,44). A presença das duas condições aumenta a RC para 74,34 (IC 95% 9,65-572,7), quando é comparado ao subgrupo com função de VE e sem IMS. Em virtude disso, a curva ROC de BNP, para prever IMS associada à DSVE para a população amostral, possui a maior área sob a curva - 0,906 (IC 95% 0,855-0,957), ou seja, um excelente poder discriminatório (Figura 4).



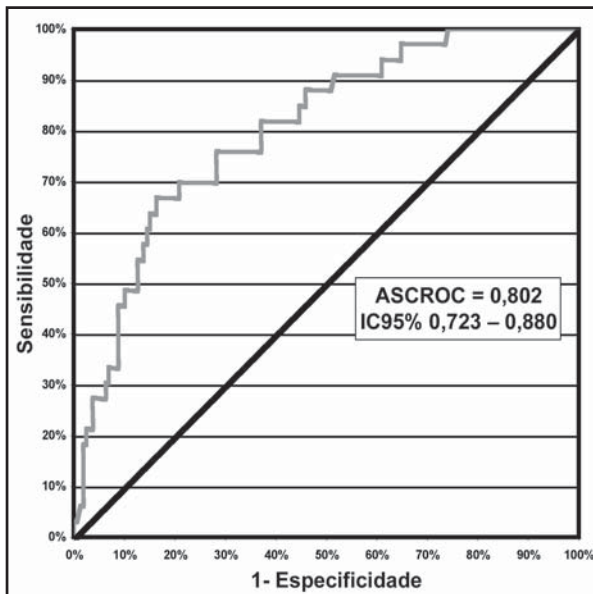
**Figura 4**  
Curva ROC para diagnóstico de IMS e DSVE

As Figuras 5a, 5b, 5c e 5d, ilustram, respectivamente, os valores de sensibilidade, especificidade, VP+ e VP- do BNP como preditor de IMS, em TP, em portadores de DSVE e em pacientes SDSVE.

As curvas ROC para a discriminação de DSVE e DDVE estão ilustradas nas Figuras 6a e 6b respectivamente, ambas com a área sob a curva menor que a de discriminação de IMS (0,866 IC 95% 0,804-0,928; 0,802 IC 95% 0,723-0,880 e 0,759 IC 95% 0,686 - 0,883, respectivamente, para IMS, DDVE e DSVE). Na Figura 7, a exatidão de cada valor de BNP como preditor de IMS, DDVE e DSVE, foi ilustrada. Pode-se ver que, a exatidão aumenta até valores em torno de 800pg/ml nos três grupos, mantendo-se estável acima destes valores. Contudo esta estabilidade ocorre em valores maiores para a curva de exatidão na discriminação de IMS do que DSVE e DDVE, respectivamente 87%, 80% e 84%.



**Figura 6a**  
Curva ROC para diagnóstico de DSVE

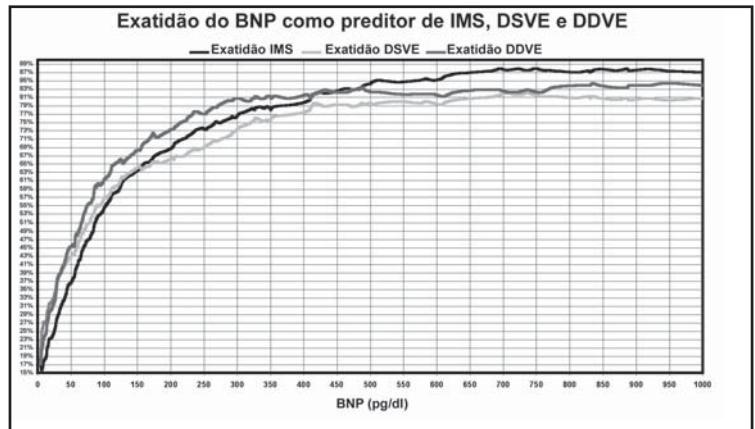


**Figura 6b**  
Curva ROC para o diagnóstico de DDVE

**Quadro 2**

**BNP: Expansão do conhecimento**

- Rejeição de transplante Cardíaco
- Cardiotoxicidade por quimioterápico
- Tromboembolismo pulmonar
- Cardiopatas congênitas
- Estado volêmico de pacientes em hemodiálise
- Infarto agudo do miocárdio
- Isquemia induzida por exercício
- Fibrilação atrial



**Figura 7**  
Exatidão do BNP como preditor de IMS, DSVE e DDVE

**Discussão**

No início da década de 90, Nakagawa et al., da Universidade de Kyoto, demonstraram que a produção do BNP ocorria principalmente nos cardiomiócitos ventriculares, enquanto que o ANP (peptídeo natriurético atrial) tinha como principal sítio produtor os cardiomiócitos atriais. Esse mesmo grupo de pesquisadores demonstrou, em 1995<sup>12</sup>, que imediatamente após a indução experimental de hipertrofia miocárdica, havia um aumento da transcrição do BNP mRNA, chamando-o de hormônio cardíaco “emergencial”, contra a sobrecarga ventricular. Surgia nessa época um importante marcador de estresse parietal ventricular, quer por sobrecarga de volume quer por sobrecarga de pressão. Atualmente, os níveis elevados de BNP estão relacionados não só ao diagnóstico, como a um pior prognóstico em pacientes com IC<sup>13-16</sup>.

Em 2001, foi aprovado pelo FDA o primeiro kit de dosagem sérica de BNP tipo B<sup>17</sup>. Desde então, a utilização do BNP tem se expandido para várias condições clínicas, todas elas ligadas à sobrecarga ventricular. O Quadro 2 descreve algumas dessas condições<sup>18-21</sup>. Todavia, o maior número de pesquisas clínicas relacionadas ao BNP ainda é o contexto clínico “Dispneia na Sala de Emergência”, onde níveis elevados de BNP orientam para uma provável etiologia cardíaca do sintoma em questão. Contudo, a experiência na prática mostra que a exatidão do teste está intimamente relacionada à magnitude da disfunção de VE. Braga et al.<sup>22</sup> mostraram que a ASROC é significativamente maior para a predição de disfunção grave de VE do que para qualquer grau de disfunção sistólica e disfunção diastólica. Além da magnitude da disfunção sistólico-diastólica do VE, outros fatores podem

alterar a exatidão do BNP, na etiologia da dispnéia. Maisel et al.<sup>23</sup> demonstraram claramente um impacto de fatores demográficos (idade, raça e sexo) na habilidade do BNP em diagnosticar IC na sala de emergência.

Outras alterações estruturais cardíacas também podem alterar o desempenho do BNP, como as alterações orovalvares, mesmo na vigência de função ventricular normal. No entanto são poucos os estudos de avaliação do BNP em pacientes com insuficiência mitral<sup>24,25</sup>. Em 1997, Brookes et al.<sup>26</sup> correlacionaram, em 22 pacientes, o nível sérico de BNP e a intensidade dos sintomas em pacientes com insuficiência mitral crônica grave. Neste grupo de pacientes, porém, houve pouca correlação entre os níveis de BNP e a função sistólica de VE. Em 2003, Sutton et al. reproduziram os dados acima<sup>27</sup>.

Os dados do presente estudo mostram a IMS como preditor independente para um BNP acima do valor médio da amostra, apresentando resultados melhores do que a presença de qualquer grau de disfunção ventricular esquerda. Embora sem significância estatística, o valor médio do BNP para IMS sem DSVE foi maior que o de pacientes com DSVE sem IMS ( $p > 0,05$ ). A exatidão do teste determinada pela ASCROC também foi melhor para prever IMS do que DSVE e DDVE, embora as diferenças sejam pequenas. A presença ou não de DSVE também não apresentou grande impacto sobre a ASCROC do BNP para prever IMS, com ASCROC em todas as condições  $> 0,800$  (bom preditor). A presença de IMS associada à DSVE, provavelmente por elevar muito o estresse parietal do VE, aumenta em muito o BNP. Por isso, o BNP como preditor de IMS associada à DSVE possui uma ASCROC  $> 0,900$ , sendo então classificado como um excelente preditor para esta condição. Entretanto, utilizando o valor de 100pg/ml como corte, chama atenção os baixos valores de especificidade (58,3% para TP), o que leva a um valor preditivo positivo extremamente baixo (22% para TP). A exatidão para esse valor de corte é pouco maior que 50%, basicamente causado pelo grande número de falsos positivos. A exatidão máxima ocorre em níveis maiores que 700pg/dl (88% para TP). Pode-se afirmar, com base nessa amostra, que o BNP parece ser bastante sensível e pouco específico para a detecção de qualquer sobrecarga ventricular esquerda.

## Conclusões

A história natural da insuficiência mitral é muito bem conhecida, sendo caracterizada por um longo período de evolução oligo ou assintomático, enquanto a função sistólica de VE se mantém preservada. O surgimento de sintomas ou disfunção ventricular piora o prognóstico significativamente, inclusive nos pacientes submetidos à troca valvar mitral. Esses dados estão provavelmente relacionados ao fato de a insuficiência mitral subestimar a análise da função ventricular ao ecocardiograma convencional. Portanto, com melhora das técnicas cirúrgicas de manutenção da valva nativa (plastias), vários têm sido os esforços para identificar marcadores prognósticos em pacientes com insuficiência mitral significativa oligossintomáticos e com função sistólica de VE normal, no intuito de submeter esses pacientes à cirurgia precoce.

Neste estudo, a presença de IMS como um melhor preditor para elevação de BNP, comparado à presença de disfunção sistólica ou diastólica de VE, além dos níveis médios de BNP serem maiores em portadores de IMS com função sistólica de VE normal do que em portadores de disfunção ventricular sistólica (27,8% deles com disfunção grave), sem IMS, pode ter como explicação a subestimação da disfunção ecocardiográfica de VE nos portadores de IMS.

Agricola et al.<sup>28</sup> demonstraram que uma análise mais apurada da função de VE, utilizando o Doppler tecidual, consegue identificar disfunção ventricular precoce em portadores de insuficiência mitral grave em pacientes assintomáticos. Mais importante do que identificar um valor de corte ideal para o diagnóstico de IMS através do BNP, é respaldar o BNP como marcador prognóstico em portadores de insuficiência mitral oligossintomáticos e com função de VE normal ao ecocardiograma. Nesse caso, poderemos utilizá-lo, na árvore de tomada de decisão terapêutica da insuficiência valvar mitral grave.

## Referências bibliográficas

1. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, et al. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med.* 2002;39:131-38.

2. Davis M, Espiner E, Richards G, et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnea. *Lancet*. 1994;343:440-44.
3. 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;106:416-422.
4. Maisel A, Hollander JE, Guss D, McCullough PA, Nowak RM, Green G, et al. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(6):1328-333.
5. O'Neill JO, Bott-Silverman CE, McRae III AT, Troughton RW, Ng K, Starling RC. B-type natriuretic peptide levels are not a surrogate marker for invasive hemodynamics during management of patients with severe heart failure. *Am Heart J*. 2005;149(2):363-69.
6. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(5):1486-588.
7. Brett AS. How Common Is Diastolic Dysfunction? *JAMA*. 2003;289:194-202.
8. Nourusis MJ. SPSS 10.0. Guide to data analysis. New Jersey: Prentice-Hall; 2000.
9. Stephan L, Berenson K. Estatística. Teorias e Aplicações. Usando o Microsoft Excel em Português. 3ª ed. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos; 2005.
10. Green SB. Using SPSS for Windows and Macintosh. Analyzing and Understanding Data. 3rd ed. New Jersey: Prentice Hall; 2003.
11. Metz CE. Basic principals of ROC analysis. *Sem Nuc Med*. 1979;8:283-98.
12. Nakagawa O. 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):1280-287.
13. Doust JA. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ*. 2005;330(7492):625-27.
14. Fonarow GC. Combining natriuretic peptides and necrosis markers in determining prognosis in heart failure. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4(Suppl 4):S20-S28.
15. Dias P. Prognosis in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function. *Rev Port Cardiol*. 2001;20(12):1223-232.
16. Bettencourt P. Predictors of prognosis in patients with stable mild to moderate heart failure. *J Card Fail*. 2000;6(4):306-13.
17. Cheng VL, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. A rapid bedside test for B-Type natriuretic peptide predicts treatment outcomes in patients admitted with decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:386-91.
18. Mehra MR. Usefulness of an elevated B-type natriuretic peptide to predict allograft failure, cardiac allograft vasculopathy, and survival after heart transplantation. *Am J Cardiol*. 2004;94(4):454-58.
19. Lee SW. Plasma brain natriuretic peptide concentration on assessment of hydration status in hemodialysis patient. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(6):1257-266.
20. Lindblade C. Value of plasma B-type natriuretic peptide as a marker for rejection in pediatric heart transplant recipients. *Am J Cardiol*. 2005;95(7):909-11.
21. Tsuchida K. Influence of paroxysmal atrial fibrillation attack on brain natriuretic peptide secretion. *J Cardiol*. 2004;44(1):1-11.
22. Braga F, Kezen J, Sá Jr S, Alvim F, Musa C, Mansur J, et al. Brain natriuretic peptide as tool to predict the grade of systolic and diastolic dysfunction in patients admitted to emergency department with acute dyspnea. Proceedings of the Acute Cardiac Care Meeting of the European Society of Cardiology; 2004 October 17-20; Roma, Italy.
23. Maisel AS. Impact of age, race, and sex on the ability of B-type natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure: results from the Breathing Not Properly (BNP) multinational study. *Am Heart J*. 2004;147(6):1078-1084.
24. Syed FF, Ray S, Prendergast B. Neurohormonal markers in the assessment of mitral regurgitation. European Society of Cardiology 2004. Disponível em: <<http://www.escardio.org>>
25. Meneghelo ZM, Magalhães HM, Ramos AI, Asséf JE, et al. Sensibilidade e especificidade do hormônio natriurético do tipo B para identificar doentes com insuficiência mitral grave sintomáticos e assintomáticos. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83:21-25.
26. Brookes CIO, Kemp MW, Hooper J, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic mitral regurgitation. *J Heart Valve Dis*. 1997;6:608-12.
27. Sutton TM, Stewart RAH, Gerber IL, et al. Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2280-287.
28. Agricola E, Galderisi M, Oppizzi M, Schinkel AF, Maisano F, De Bonis M, et al. Pulsed tissue Doppler imaging detects early myocardial dysfunction in asymptomatic patients with severe mitral regurgitation. *Heart*. 2004;90:406-10.