

Artigo
Original

5

APlicabilidade da Diretriz da Sociedade Européia de Cardiologia para Diagnóstico e Exclusão de Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Normal em Pacientes Ambulatoriais (Estudo APLICA): delineamento do estudo e metodologia

Applicability of the Guideline Established by the European Society of Cardiology for the Diagnosis and Exclusion of Heart Failure with Normal Ejection Fraction in Out-Patient Care (APLICA Study): outline of study and methodology

Antonio José Lagoeiro Jorge¹, Maria Luiza Garcia Rosa², Carlos Augusto Cardozo de Faria², Luiz Cláudio Maluhy Fernandes¹, Mario Luiz Ribeiro², Rocklane Duarte Lima², Fernanda Volponi Licio³, Evandro Tinoco Mesquita²

Resumo

Fundamentos: A aplicação das diretrizes da Sociedade Européia de Cardiologia (SEC) na prática médica diária poderá aumentar a acurácia diagnóstica da insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal (ICFEN). A confirmação ou exclusão diagnóstica da ICFEN poderá trazer como consequência a possibilidade da intervenção terapêutica adequada ou o redirecionamento para a busca de outras etiologias. O correto diagnóstico poderá levar à redução da morbimortalidade provocada pela ICFEN.

Objetivo: Este estudo foi desenhado para avaliar a implantação da diretriz da SEC com a utilização do ecoDoppler com imagem e do peptídeo natriurético tipo-B (BNP) no diagnóstico ou na exclusão da ICFEN.

Métodos: Serão avaliados 150 pacientes de ambos os sexos, com idade maior de 18 anos, com sintomas ou sinais de insuficiência cardíaca com realização de RX de tórax, eletrocardiograma, BNP e ecoDoppler tecidual.

Conclusão Este estudo irá avaliar se o algoritmo da Diretriz da Sociedade Européia de Cardiologia poderá ser útil na prática clínica para a avaliação de pacientes ambulatoriais com sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca, EcoDoppler tecidual, BNP/Pró-BNP, Disfunção diastólica, Ecocardiograma

Abstract

Background: The application of the European Society of Cardiology' guideline in daily practice can increase the diagnose accuracy of the heart failure with normal left ventricular ejection fraction (HFNEF). The confirmation or exclusion of HFNEF will bring as consequence the possibility of the appropriate therapeutic intervention to be applied or the search of other aetiologies. So the correct diagnosis can take to the reduction of the morbidity and mortality provoked by HFNEF.

Objective: This study is designed to evaluate the implantation of the ESC Guideline with tissue ecoDoppler imaging and brain natriuretic peptide (BNP) for the diagnosis or exclusion of HFNEF.

Methods: 150 male and female patients, aged 18 years old or more with symptoms and signs of heart failure will be studied, through chest X-rays, electrocardiograms, BNP and tissue ecoDoppler imaging.

Conclusions This study will evaluate if the algorithm of the European Society of Cardiology'Guideline can be useful in practices medicine in the evaluation of outpatient with signs or symptoms of heart failure.

Keywords: Heart failure, Tissue ecoDoppler imaging, BNP/pro-BNP, Diastolic dysfunction, Echocardiogram

¹ Programa de Pós-graduação (Mestrado) em Ciências Cardiovasculares – Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil

² Hospital Universitário Antonio Pedro – Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil

³ Laboratório de Bioquímica – Universidade Federal do Rio de Janeiro(UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma complexa síndrome bastante freqüente, sendo que seu quadro clínico sempre foi associado a anormalidades morfofuncionais tais como dilatação do ventrículo, diminuição da contratilidade e redução da fração de ejeção (FE). Porém, nas últimas duas décadas, estudos têm mostrado que muitos pacientes com sintomas e sinais de IC apresentam FE normal (maior que 50%)¹. Esse quadro clínico foi chamado inicialmente de insuficiência cardíaca diastólica (ICD) e, mais recentemente, de insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal (ICFEN), tendo em vista que a disfunção diastólica (DD) não seria uma característica única desses pacientes, mas estaria presente também nos pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER)².

Atualmente a IC é a única síndrome cardiovascular que vem crescendo tanto em prevalência como em incidência^{3,4}, apesar dos progressos em seu diagnóstico e tratamento. Somente no Brasil, as internações hospitalares por IC representaram aproximadamente 4% de todas as hospitalizações e 31% das internações do aparelho circulatório, no ano de 2002⁵. A ICFEN é hoje a forma mais comum de apresentação da IC, sendo mais presente em mulheres acima de 60 anos, obesas e com história de hipertensão arterial, apresentando um prognóstico semelhante à ICFER⁶.

Estudos epidemiológicos mostram uma taxa de prevalência da ICFEN bem elevada⁷, como observado no *Framingham Heart Study* que apontou 51% de prevalência de ICFEN (FE \geq 50%)⁸, e no *Cardiovascular Health Study* que mostrou 55% de casos de ICFEN (FE \geq 50%)⁹. Em recente artigo publicado nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Moutinho et al. observaram uma prevalência de ICFEN de 64,2% em uma população de pacientes atendidos no Programa Médico de Família, na cidade de Niterói (RJ), com sinais e sintomas de IC¹⁰. Essa alta prevalência da doença torna ainda mais importante o seu diagnóstico na fase inicial, quando a disfunção diastólica ainda é reversível¹¹.

A presença da DD é considerada um fator independente de mortalidade mesmo na ausência de ICFEN e, apesar de predizer resultados adversos, sua importância na prática clínica diária é subvalorizada¹². De todos os métodos complementares disponíveis, o cateterismo cardíaco é o padrão-ouro para a avaliação da função diastólica, porém por ser invasivo sua aplicação é limitada na prática clínica. Por outro lado, o ecocardiograma é uma ferramenta diagnóstica utilizada amplamente e que oferece medidas úteis para o diagnóstico de ICFEN. Contudo, diferentemente da

ICFER em que um único parâmetro - a fração de ejeção $<$ 50% - confirma o diagnóstico da síndrome, no caso da ICFEN múltiplos parâmetros são necessários para caracterizar a DD. Apesar de o padrão do fluxo de sangue transmitral ser considerado fundamental para avaliar a função diastólica¹², a integração de múltiplas técnicas como a utilização do ecocardiograma Doppler tecidual (EDT) é hoje considerado imprescindível para a completa graduação da DD².

A dificuldade dos médicos na identificação dos pacientes com quadro clínico de ICFEN parece estar relacionada principalmente à alta complexidade da síndrome e à falta de um método-padrão e de um algoritmo. Estes poderiam auxiliar no diagnóstico e na exclusão para quantificar o diagnóstico da ICFEN de modo a ser utilizado rotineiramente na prática clínica¹³. Também exames utilizados rotineiramente, como o RX de tórax e o eletrocardiograma, que são úteis para o diagnóstico de IC, não foram incorporados ao algoritmo como ferramentas para a exclusão do diagnóstico. Acredita-se que a base da dificuldade para o diagnóstico da ICFEN esteja ligada à avaliação do desempenho cardíaco (fração de ejeção), fato este que tem provocado grandes debates e controvérsias na literatura médica¹⁴.

Diretrizes para o diagnóstico de IC recomendam a realização de eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações e radiografia de tórax como parte da investigação de pacientes com suspeita clínica de IC³. Um ECG normal virtualmente exclui ICFER, mostrando ser o exame uma ferramenta valiosa em termos de custo-efetividade para a classificação do diagnóstico³. Um ECG alterado teria uma sensibilidade estimada de 81%, especificidade de 51%, valor positivo preditivo (VPP) de 59% e um valor preditivo negativo (VPN) de 75% na identificação de IC. Porém ainda não foi demonstrada a utilidade do ECG como ferramenta de classificação para ICFEN³.

O RX de tórax é um exame útil na avaliação da IC no ambulatório, com alta especificidade e baixa sensibilidade³. Embora o RX de tórax seja importante nos pacientes na fase aguda, sua importância tem diminuído nos casos crônicos de IC com o advento do ecocardiograma com Doppler³. Um RX de tórax alterado teria uma sensibilidade estimada de 57%, especificidade de 78%, VPP de 50% e VPN de 83% para todos os tipos de IC³. Exceto pela redistribuição do fluxo venoso pulmonar, não há diferença significativa na prevalência de anormalidades radiológicas entre ICFER e ICFEN, havendo apenas uma tendência de um menor número de alterações no grupo ICFEN³. A principal importância do RX

de tórax na IC, no ambulatório, seria a exclusão de outras patologias como a doença pulmonar, cujos sintomas podem simular uma IC descompensada³.

Novas técnicas de avaliação do desempenho cardíaco têm mostrado que a ICFEN é resultado de uma disfunção sistólica da bomba muscular ventricular na presença de um desempenho preservado da bomba hemodinâmica¹⁵, o que manteria a FE em valores normais. Uma série de recentes estudos mostra que a avaliação da função sistólica longitudinal, usando medidas derivadas do EDT, estaria reduzida em pacientes com ICFEN, sugerindo que FE isolada não é sensível para o diagnóstico precoce da ICFEN¹⁶. Em pacientes clinicamente estáveis, com reduzida capacidade de exercício, os índices obtidos pelo ecocardiograma tradicional são insuficientes quando comparados ao EDT para o diagnóstico correto da ICFEN¹⁷. Logo, o ecocardiograma sem o emprego do Doppler tecidual não identifica anormalidades presentes na contratilidade miocárdica que levam à disfunção diastólica¹³, o que impossibilita o correto diagnóstico da ICFEN¹⁷.

Recentemente, a Sociedade Européia de Cardiologia (SEC) publicou nova diretriz, orientando como diagnosticar a ICFEN², com ênfase nos achados do EDT e na dosagem do peptídeo natriurético do tipo-B (BNP). Essa Diretriz elaborou algoritmos para a confirmação do diagnóstico e da exclusão da ICFEN, os quais se validados na prática clínica poderão ajudar o médico a diagnosticar ou a excluir a ICFEN no ambulatório.

O EDT é um método prático e reprodutível no diagnóstico da ICFEN, permitindo medir o volume do átrio esquerdo (VAE-I), a velocidade do fluxo transmitral no início da diástole (E), a velocidade de movimento do anel mitral (E') e a relação E/E', que são medidas mais confiáveis para o diagnóstico da disfunção diastólica do que o fluxo mitral isolado obtido pelo ecocardiograma convencional¹⁷.

O estudo do BNP na IC tem pouco mais de 10 anos e se prende ao fato de que sua secreção aumenta na IC em paralelo com a disfunção sistólica e diastólica¹⁸. Porém valores do BNP podem sofrer alterações por influência de vários fatores como idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), doença pulmonar crônica (DPOC), hepatopatias, insuficiência renal e septicemia. A influência desses fatores é que talvez dificulte a utilização do BNP no diagnóstico da ICFEN¹⁹.

No diagnóstico de ICFEN, um alto valor preditivo positivo (VPP) foi encontrado quando se escolheu o ponto de corte do BNP ≥ 200 pg/mL ou pró-BNP ≥ 220 pg/mL; e, para exclusão de ICFEN, um alto valor

preditivo negativo (VPN) estaria presente nos valores de BNP/pró-BNP < 100 pg/mL⁵. Nos valores de BNP localizados na faixa de 100pg/mL a 200pg/mL e do pró-BNP na faixa de 100pg/mL a 220pg/mL foi observado um VPN de 96% e um VPP de 83%²⁰.

Estudos realizados com BNP na IC^{20,21} mostram que o BNP seria recomendado principalmente para a exclusão da ICFEN e não para o seu diagnóstico. E quando utilizado para fins de diagnóstico, o BNP não oferecia, isoladamente, evidências de ICFEN, sendo sempre necessário o uso de outros métodos investigativos⁵.

Apesar de o emprego do BNP ser bem difundido nas salas de emergência²², ele é um exame pouco utilizado nos ambulatórios de cardiologia. Pode-se supor que a realização do exame seja importante na exclusão da ICFEN devido ao seu alto VPN², o que colocará em evidência uma ferramenta importante no manejo da ICFEN.

A aplicação das diretrizes da SEC na prática médica diária poderá aumentar a acurácia diagnóstica da ICFEN, o que trará como consequência a possibilidade de a intervenção terapêutica adequada ser aplicada corretamente, podendo levar à redução da morbimortalidade provocada pela ICFEN. A implantação da Diretriz da SEC com a utilização do EDT e do BNP não foi ainda realizada, o que torna este trabalho original.

Objetivos

O principal objetivo é avaliar a aplicabilidade da Diretriz Européia para o diagnóstico da ICFEN para uma população de pacientes atendidos ambulatorialmente com sinais ou sintomas de IC.

Os objetivos secundários são: avaliar a contribuição de medidas do EDT, BNP, ECG e RX de tórax na confirmação ou na exclusão do diagnóstico de ICFEN nessa população; estabelecer o valor preditivo positivo e negativo do BNP para diagnóstico de ICFEN e identificar a prevalência da disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, em pacientes com ICFEN, avaliada pela contratilidade do eixo longitudinal do VE pelo EDT.

Desenho e População do Estudo

Trata-se de um estudo observacional descritivo transversal para a avaliação do algoritmo da SEC para confirmar ou excluir ICFEN, em pacientes ambulatoriais que apresentem sinais ou sintomas de IC e FE $\geq 50\%$,

e cujas principais características estão listadas no Quadro 1.

Os pacientes admitidos no estudo APLICA serão os seguintes: aqueles atendidos em ambulatório de cardiologia que apresentem sinais ou sintomas de IC e que, após admissão no Estudo seguirão as fases estabelecidas (Figura 1). Serão avaliados 150 pacientes atendidos consecutivamente em ambulatório de cardiologia. Ao final serão aplicados os critérios da SEC para diagnóstico ou exclusão de ICFEN (Figuras 2 e 3).

Quadro 1 Caracterização do estudo

População do estudo Pacientes ambulatoriais com sinais ou sintomas de IC n = 150
Ambiente Ambulatório de cardiologia
Tipo de intervenção Avaliação médica e exames (ECG, RX de tórax, exames ambulatoriais e EDT)
Critérios de inclusão Sinais ou sintomas de IC Idade \geq 18 anos
Critérios de exclusão Idade < 18 anos Pacientes com estado infeccioso agudo; pacientes com história prévia de infarto do miocárdio ou submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica e/ou angioplastia nos últimos seis meses; portadores de doenças valvulares cardíacas graves; pacientes com anemia que apresentam hemoglobina menor que 10g/dl; e pacientes portadores de marca-passo cardíaco.
Objetivo principal Avaliar a aplicabilidade da Diretriz Européia para o diagnóstico da ICFEN para uma população de pacientes atendidos ambulatorialmente com sinais ou sintomas de IC.
Objetivos secundários <ul style="list-style-type: none">. Avaliar a contribuição de medidas do EDT, BNP, ECG e RX de tórax na confirmação ou exclusão do diagnóstico de ICFEN nesta população;. Estabelecer o valor preditivo positivo e negativo do BNP para diagnóstico de ICFEN;. Identificar a prevalência da disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, em pacientes com ICFEN, avaliada pela contratilidade do eixo longitudinal do VE pelo EDT.

Os critérios de exclusão adotados no Estudo serão: idade inferior a 18 anos, pacientes com estado infeccioso agudo, pacientes com história prévia de infarto do miocárdio ou submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica e/ou angioplastia nos últimos seis meses, doenças valvulares cardíacas graves, pacientes com anemia que apresentem hemoglobina menor que 10g/dl e pacientes portadores de marca-passo cardíaco.

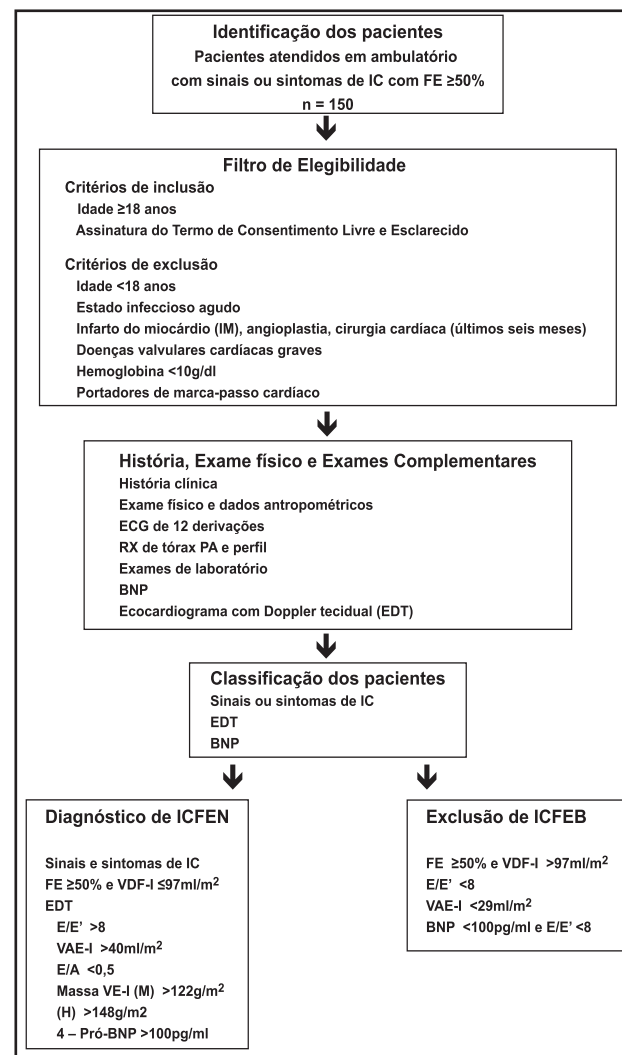


Figura 1
Processo de evolução dos participantes no estudo

DPOC=doença pulmonar obstrutiva crônica
ECG=eletrocardiograma
BNP=peptídeo natriurético tipo-B
IC=insuficiência cardíaca
FE=fração ejeção
E=velocidade do fluxo transmitral no início da diástole
E'=velocidade de estiramento no início da diástole
VAE-I=volume de átrio esquerdo indexado
VDF-I=volume diastólico final indexado
EDT=ecocardiograma com Doppler tecidual
A=velocidade do fluxo transmitral no final da diástole
Massa VE-I=massa do ventrículo esquerdo indexada

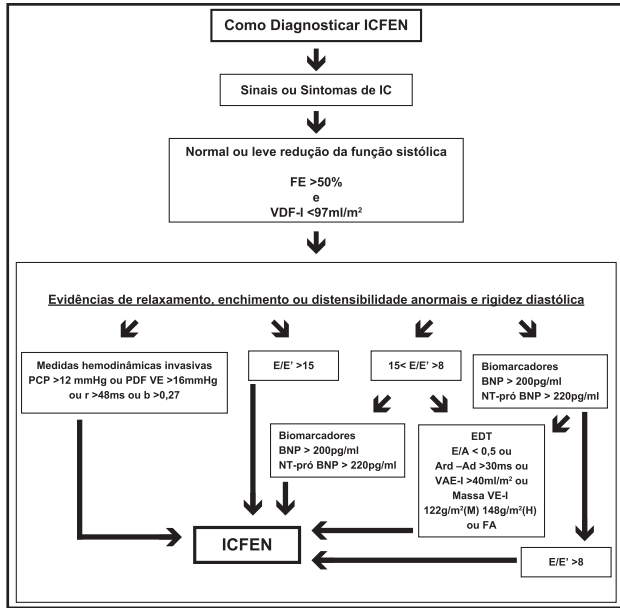


Figura 2
Como diagnosticar ICFEN: fluxograma

PCP=média de pressão capilar pulmonar
r=constante de tempo do relaxamento do VE
b=constante de rigidez da câmara do VE
PDF=pressão diastólica final
VE=ventrículo esquerdo
EDT=ecocardiograma com Doppler tecidual
E=velocidade do fluxo transmitral no início da diástole
E'=velocidade estiramento no início da diástole
BNP=peptídeo natriurético do tipo-B
E/A=índice de velocidade fluxo mitral inicial e tardio
DT=tempo de desaceleração
VAE-I=volume de átrio esquerdo indexado
Ard=duração do fluxo reverso da sístole atrial para veia pulmonar
Ad=duração do fluxo atrial pela válvula mitral
ICFER=insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
ICFEN=insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal
FA=fibrilação atrial
M=mulher / H=homem
Fonte: European Heart Journal, 2007².

Metodologia

Avaliação diagnóstica e segurança dos dados

Os pacientes selecionados serão submetidos a uma avaliação médica com coleta de dados objetivos (pressão arterial, frequência cardíaca, peso corporal, altura, cintura abdominal, ausculta cardíaca e pulmonar). Em seguida, os pacientes responderão a um questionário sobre doenças pré-existentes, fatores de risco e medicação em uso. Os pacientes realizarão um eletrocardiograma de 12 derivações e depois serão encaminhados para a realização de RX de tórax PA e perfil, exames de laboratório com

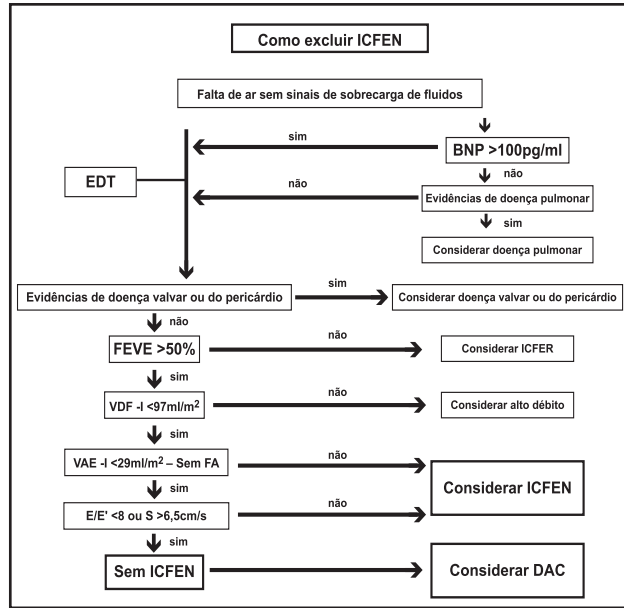


Figura 3
Como excluir ICFEN: fluxograma

E=velocidade do fluxo transmitral no início da diástole
E'=velocidade estiramento no início da diástole
BNP=peptídeo natriurético do tipo-B
FEVE=fração de ejeção do ventrículo esquerdo
VAE-I=volume de átrio esquerdo indexado
VDF-I=volume diastólico final indexado
EDT=ecocardiograma com Doppler tecidual
S=velocidade de encurtamento no eixo longitudinal na sístole
FA=fibrilação atrial
ICFER=insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
ICFEN=insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal
DAC=doença aterosclerótica coronariana
Fonte: European Heart Journal, 2007².

dosagem de BNP (química seca) e realização de ecocardiograma com Doppler tecidual. Todos os pacientes serão classificados, de acordo com a *New York Heart Association* para a severidade da IC, em classes funcionais:
Classe I – sem sintomas;
Classe II – leve limitação da atividade física: a atividade física resulta em dispnéia, cansaço ou palpitações;
Classe III – forte limitação da atividade física: as atividades normais resultam em dispnéia, cansaço ou palpitações;
Classe IV – sintomas presentes mesmo em repouso.

1. Ecocardiograma com Doppler tecidual

Os exames de ecocardiograma serão realizados no *VIVID 3 GE* e analisados pelo *software Echopac*. Todos

os ecocardiogramas serão realizados por um experiente ecocardiografista, sem acesso aos resultados dos demais exames. Todos os exames serão revistos por um segundo ecocardiografista, que emitirá um laudo independente do primeiro examinador.

As imagens serão obtidas através de uma janela paraesternal e de uma janela apical para duas e quatro câmaras. As dimensões do ventrículo e átrio esquerdo serão medidas no modo M na janela paraesternal. A fração de ejeção será calculada pelo método de Simpson modificado. Todas as válvulas e seus padrões de fluxo serão inspecionados para a avaliação de doenças valvares.

Os parâmetros da função diastólica serão estimados pela média de cinco consecutivos batimentos cardíacos. Serão medidos o fluxo transmitral inicial (E), o tardio (A) e a relação entre eles (E/A), e o tempo de desaceleração do fluxo transmitral inicial (TD). Serão medidos também o tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo (TRIV) e o padrão do fluxo em veias pulmonares (Vp).

A função sistólica será medida de modo global pela fração de ejeção (Simpson) e também pela medida do estiramento do eixo longitudinal durante a sístole (S').

A velocidade de relaxamento miocárdico no início da diástole (E') será medida nos segmentos septal, lateral, anterior e posterior do anel mitral, e obtida a média dessas medidas.

Todos os exames serão gravados e arquivados em mídia digital para futuras análises ou revisões.

Será adotada a seguinte classificação para a avaliação da função cardíaca pelo ecocardiograma:

A- Disfunção sistólica

Fração de ejeção <50% ou medida da contração do eixo longitudinal do VE (S<0,10m/s)

B- Disfunção diastólica

Estágio 1: padrão de déficit do relaxamento

Relação E/A <1; TD >240ms e TRIV >100ms; E/E': 8 a 15; E' <10cm/s; VAE <29ml/m²

Estágio 2: padrão pseudonormal

Relação E/A: 1 a 2; TD: 150ms a 200ms; TRIV: 60ms a 100ms, E/E' >15; E' <10cm/s; VAE >29ml/m²

Estágio 3: padrão restritivo (reversível)

Relação E/A >2; TD <150ms; TRIV <60ms; E/E' >15; VAE: 34ml/m² a 39ml/m², responde à manobra de Valsalva

Estágio 4: padrão restritivo (irreversível)

Relação E/A >2; TD <150ms; E/E' >20; VAE >40ml/m², não responde à manobra de Valsalva

2. BNP

Será utilizada, neste estudo, a dosagem do BNP pelo *Triage BNP Test*, que é um teste rápido por fluoroimunoanálise para medida quantitativa do peptídeo natriurético tipo-B utilizando sangue total ou plasma anticoagulado com EDTA, com leitura pelo *Triage Meter*. Os exames serão realizados pelo Laboratório Sérgio Franco. Os valores serão expressos em pg/ml.

3. Radiografia de tórax

Serão realizadas radiografias do tórax nas posições perfil e pósterio-anterior. O laudo do exame será feito por um médico radiologista que não terá conhecimento dos dados dos demais exames, sendo todos os exames revisados por um segundo radiologista. Será avaliada a presença de congestão pulmonar, derrame pleural e cardiomegalia (índice cardiotorácico).

4. Eletrocardiograma

Será realizado eletrocardiograma de 12 derivações com o paciente deitado. Os exames serão gravados e analisados por dois médicos independentes para identificar sobrecarga e bloqueios. Os profissionais não terão acesso aos resultados dos demais exames.

Aspectos éticos, cronograma e análise estatística

O projeto está registrado no CONEP sob o número FR-193546 e foi avaliado e aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense sob o nº CAAE 0041.0.258.000-08.

A previsão para o período de recrutamento dos pacientes será de sete meses, tendo início no dia 1º de junho de 2008 e terminando no dia 31 de dezembro de 2008.

Os programas SPSS (versão 15.0 SPSS Inc. Chicago) e ANOVA serão utilizados para as análises estatísticas.

Todos os dados serão apresentados usando tabelas descritivas resumidas.

As variáveis contínuas com distribuição normal serão expressas como médias±desvio-padrão, enquanto que a distribuição das variáveis contínuas alteradas será expressa em médias e quartis. As variáveis categóricas serão expressas em números absolutos ou percentagens.

Comparações entre grupos serão realizadas usando o u-teste para amostras independentes.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Agradecimentos

Aos servidores da Universidade Federal Fluminense, Cardiomed, D'Imagem Serviços Radiológicos e Laboratórios Sérgio Franco pela cooperação na realização deste estudo.

Referências

- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation*. 2005;112:E154-E235.
- Paulus WJ, Carsten T, 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. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2539-550.
- Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart Fail Rev*. 2006;11:95-107.
- American Heart Association, Heart Disease and Stroke Statistics-2004 update. American Heart Association: Dallas (TX); 2003.
- I Diretriz Latino-Americana para Avaliação e Conduta na Insuficiência Cardíaca Descompensada. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85(supl III).
- Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006;355:260-69.
- Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:317-27.
- Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1948-955.
- Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients ≥ 65 years of age. CHS Research Group. Cardiovascular Health Study. *Am J Cardiol*. 2001;87:413-19.
- 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(2):145-50.
- Lester SJ, Tajik AJ, Nishimura RA, et al. Unlocking the mysteries of diastolic function deciphering the Rosetta stone 10 years later. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:679-89.
- Osranek M, Seward JB, Buschenreithner B, et al. Diastolic function assessment in clinical practice: The value of 2-dimensional echocardiography. *Am Heart J*. 2007;154(1):130-36.
- Brutsaert DL. Cardiac dysfunction in heart failure: The cardiologist's love affair with time. *Prog Cardiovasc Dis*. 2006;49(3):157-81.
- Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, et al. Heart failure with a normal ejection fraction is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? *Circulation*. 2001;104:779-82.
- Brutsaert DL, De Keulenaer GW. Diastolic heart failure: a myth. *Curr Opin Cardiol*. 2006;21(3):240-48.
- Manisty CH, Francis DP. Ejection fraction: a measure of desperation? *Heart*. 2008;94(4):400-401.
- Kasner M, Westermann D, Steendijk P, et al. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction. A comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation*. 2007;116:637-47.
- De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MII. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet*. 2003;362:316-22.
- Brito D. Peptídeo natriurético de tipo-B na insuficiência cardíaca: confiar sim... mas na medida certa. *Rev Port Cardiol*. 2007;26(12):1347-350.
- Maisel AS, McCord J, Nowak RM, et al. Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2010-2017.
- 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(12):1434-438.
- Villacorta H, Duarte A, Duarte NM, et al. Valor do peptídeo natriurético do tipo-B no diagnóstico da insuficiência cardíaca congestiva em pacientes atendidos com dispnéia na unidade de emergência. *Arq Bras Cardiol*. 2002;79:564-68.