



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**ANA RITA PEREIRA CAVACA**

***ESTENOSE AÓRTICA PARADOXAL***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROFESSOR DOUTOR LINO MANUEL MARTINS GONÇALVES  
DR. ROGÉRIO PAIVA CARDOSO TEIXEIRA**

**MARÇO/2015**

## **Resumo**

A estenose aórtica paradoxal define-se por uma área valvular aórtica  $\leq 1 \text{ cm}^2$ , um volume sistólico indexado  $< 35 \text{ mL/m}^2$  e um gradiente médio transvalvular  $< 40 \text{ mmHg}$ , apesar de uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada ( $> 50\%$ ). Caracteriza-se por uma marcada remodelagem concêntrica do ventrículo esquerdo, com predomínio de disfunção diastólica, e está associada a uma rigidez vascular sistémica aumentada. A prevalência desta doença varia entre os 3-35% dos doentes com estenose aórtica grave e afeta sobretudo doentes idosos, do género feminino e com multimorbilidade. A estenose aórtica paradoxal é um desafio diagnóstico, particularmente pelas inconsistências associadas à equação de continuidade. Têm surgido novos métodos de avaliação na literatura para auxiliar no diagnóstico do estado de baixo fluxo sistólico, bem como para estudar a remodelagem ventricular esquerda.

Até há pouco tempo existia algum consenso na literatura sobre o facto da estenose aórtica paradoxal representar um estadio mais avançado da doença valvular aórtica. Como tal, na presença de sintomas, a substituição valvular aórtica parecia ser o tratamento mais indicado. No entanto, outros autores mostraram resultados diferentes e assim, aumentaram a discussão sobre a abordagem e gestão deste fenótipo da estenose aórtica degenerativa.

A presente tese tem por objetivo elaborar uma revisão sistemática da literatura sobre a estenose aórtica paradoxal, e abordar aspetos relacionados com a sua demografia, semiologia, avaliação diagnóstica, implicações terapêuticas e prognóstico.

**Palavras-chave:** estenose aórtica paradoxal, baixo fluxo sistólico, baixo gradiente, rigidez vascular, diagnóstico, tratamento, prognóstico.

## **Abstract**

Paradoxical aortic stenosis is defined by an aortic valve area  $\leq 1\text{cm}^2$ , an indexed systolic volume  $< 35 \text{ mL/m}^2$  and a transvalvular gradient  $< 40 \text{ mmHg}$ , despite a preserved left ventricular ejection fraction ( $> 50\%$ ).

It's characterized by an extensive concentric cardiac remodelling of the left ventricle, mainly impairing diastolic function, and has been associated with an increased systemic valvular stiffness.

This disease prevalence varies from 3 up to 35% of the patients with severe aortic stenosis, specially affecting the elderly, women and those with multi-morbidities. Paradoxical aortic stenosis is a diagnostic challenge due to the inconsistencies associated with the continuity equation. In order to assess the low flow state and to study the left ventricle remodelling, new methods have emerged.

Until now there has been some agreement between authors regarding paradoxical aortic stenosis being a more advanced form of aortic valve disease. Hence, in the presence of symptoms, aortic valve replacement presents as an appropriate therapeutic approach. On the contrary, other authors have shown different results, and so fired up the debate concerning the management of this degenerative aortic stenosis phenotype. The aim of the present paper is to systematically review the literature on paradoxical aortic stenosis and to cast light on its demography, semiology, diagnostic workup, therapeutic approach and prognosis.

**Keywords:** paradoxical aortic stenosis, low systolic flow, low gradient, vascular stiffness, diagnosis, treatment, prognosis.

# Índice

<b>1. Introdução</b> .....	<b>8</b>
<b>2. Métodos</b> .....	<b>10</b>
<b>4. Definição</b> .....	<b>12</b>
<b>5. Características clínicas</b> .....	<b>14</b>
<b>6. Fisiopatologia</b> .....	<b>16</b>
<b>7. Métodos diagnósticos da EA-pLFLG</b> .....	<b>19</b>
7.1. Problemática relacionada com o cálculo da área valvular aórtica .....	19
7.2. Importância da avaliação do componente vascular.....	21
7.3. Quantificação da função intrínseca do VE .....	23
7.4. Avaliação do dano miocárdico.....	23
<b>8. Novos parâmetros de avaliação da EA-pLFLG</b> .....	<b>24</b>
8.1. Calcificação valvular aórtica .....	24
8.2. Índice de perda de energia (IPE) .....	25
8.3 Deformação circunferencial da aorta ascendente (DCAA) .....	26
8.4 Novos biomarcadores.....	26
<b>9. Abordagem à EA-pLFLG</b> .....	<b>27</b>
<b>10. Prognóstico</b> .....	<b>29</b>
<b>11. História natural</b> .....	<b>31</b>
<b>12. Tratamento</b> .....	<b>32</b>
12.1. Componente vascular.....	33
12.2. Componente valvular .....	33
12.2.1. SVAC .....	34

12.2.2. SVAP.....	37
<b>13. Discussão.....</b>	<b>39</b>
<b>14. Agradecimentos .....</b>	<b>40</b>
<b>15. Referências bibliográficas.....</b>	<b>41</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>47</b>
<b>Tabela 1: Avaliação da qualidade dos estudos analisados para a revisão sobre EA-pLFLG. ....</b>	<b>48</b>
<b>Tabela 2: Avaliação diagnóstica da EA-pLFLG .....</b>	<b>49</b>
<b>Tabela 3: EA-pLFLG e medicina baseada na evidência .....</b>	<b>54</b>
<b>Tabela 4: Principais conclusões dos artigos analisados na revisão da EA-pLFLG .....</b>	<b>63</b>

## Índice de imagens

<b>Figura 1</b> - <i>Workflow</i> .....	11
<b>Figura 2</b> - Caso clínico ilustrativo.....	13
<b>Figura 3</b> - Fatores contributivos para o estado de baixo fluxo na EA- <i>pLFLG</i> . .....	14
<b>Figura 4</b> - Prevalência da EA- <i>pLFLG</i> em percentagem. ....	15
<b>Figura 5</b> - Diferentes padrões hemodinâmicos de EA grave consoante o fluxo, gradiente e geometria ventricular.....	17
<b>Figura 6</b> - Equação de continuidade. ....	21
<b>Figura 7</b> - Esquema de abordagem diagnóstica da EA- <i>pLFLG</i> . ....	28
<b>Figura 8</b> - Modelos explicativos da história natural da EA- <i>pLFLG</i> . ....	31
<b>Figura 9</b> - Análise <i>Kaplan-Meier</i> combinada de eventos, SVAC, sobrevida global e sobrevida cardiovascular.....	36

## Índice de abreviaturas

Aa	Aorta ascendente
Ao	Aorta
AVA	Área valvular aórtica
AVAi	Área valvular aórtica indexada
AVAproj	Área valvular aórtica projetada
AVAiproj	Área valvular aórtica projetada indexada
BNP	<i>Brain natriuretic peptide</i>
CAS	<i>Compliance</i> arterial sistémica
DC	Doença coronária
DCAA	Deformação circunferencial da aorta ascendente
DLG	Deformação longitudinal global do ventrículo esquerdo
DM	Diabetes mellitus
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crónica
DVEFD	Diâmetro do ventrículo esquerdo no final da diástole
EA	Estenose aórtica
EA-LFLG	Estenose aórtica de baixo fluxo e baixo gradiente
EA-pLFLG	Estenose aórtica paradoxal de baixo fluxo e baixo gradiente
ERP	Espessura relativa da parede
FA	Fibrilhação auricular
FC	Frequência cardíaca
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GM	Gradiente médio transvalvular ventrículo esquerdo/aorta ascendente

HTA	Hipertensão arterial
IPE	Índice de perda de energia
<i>LFHG</i>	<i>Low flow high gradient</i>
<i>LFLG</i>	<i>Low flow low gradient</i>
<i>NFHG</i>	<i>Normal flow high gradient</i>
<i>NFLG</i>	<i>Normal flow low gradient</i>
RMC	Ressonância magnética cardíaca
RVP	Resistência valvular periférica
SEAS	<i>Simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis</i>
SC	Superfície corporal
SVAC	Substituição valvular aórtica cirúrgica
SVAP	Substituição valvular aórtica percutânea
TA	Tensão arterial
TC	Tomografia computadorizada
TSVE	Trato de saída do ventrículo esquerdo
VE	Ventrículo esquerdo
VPEA	Velocidade de pico de ejeção aórtica
VVEFD	Volume do ventrículo esquerdo no final da diástole
VVEFDi	Volume do ventrículo esquerdo no final da diástole indexado à superfície corporal
VSI	Volume sistólico indexado
$Z_{VA}$	Impedância valvuloarterial

## 1. Introdução

A Estenose Aórtica (EA) é a valvulopatia mais frequente na Europa, sendo a etiologia degenerativa a mais comum (1). Estima-se que afete 2 a 7% da população com mais de 65 anos (2). A EA degenerativa tem uma progressão lenta e está associada a diferentes manifestações clínicas como a insuficiência cardíaca, a angina, a síncope, e as perturbações do ritmo cardíaco; podendo também ser uma causa de morte súbita. O diagnóstico de EA é geralmente estabelecido através da ecocardiografia transtorácica. Com este exame, é possível uma avaliação da morfologia valvular e da remodelagem do ventrículo esquerdo, bem como, através do estudo Doppler, caracterizar velocidades e gradientes transvalvulares e estimar a área valvular aórtica (AVA) através da equação de continuidade. De acordo com as recomendações americanas, a EA grave define-se por uma  $AVA \leq 1,0 \text{ cm}^2$ , um gradiente médio ventrículo esquerdo (VE) / aorta (Ao) (GM)  $\geq 40 \text{ mmHg}$  ou uma velocidade de pico de ejeção aórtica (VPEA)  $\geq 4 \text{ m/s}$  (3). As recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia definem uma EA grave na presença de  $AVA \leq 1,0 \text{ cm}^2$  (ou  $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ) e um GM  $\geq 40 \text{ mmHg}$  (1).

É também reconhecido que a EA grave na ausência de tratamento evolui para uma forma de falência cardíaca, na qual há dilatação e disfunção sistólica do VE. Esta fase está associada a uma diminuição dos gradientes transvalvulares, porque o fluxo sistólico através da válvula aórtica diminui na sequência da redução da performance sistólica do VE. Esta condição foi pela primeira vez descrita por Carabello *et al.* em 1980 (4) e foi denominada EA *low-flow low-gradient (LFLG)*. É caracterizada por uma  $AVA \leq 1,0 \text{ cm}^2$  (ou  $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ), um GM  $< 40 \text{ mmHg}$  e uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)  $\leq 40\%$ . Os doentes com EA-LFLG representam apenas 5 a 10% dos doentes com EA grave (5,6).

Recentemente, em 2007, Hachicha *et al.* (7) descreveu pela primeira vez, uma forma de EA com um fluxo sistólico reduzido mas, paradoxalmente, com uma boa performance sistólica do VE. Esta nova entidade foi denominada EA *paradoxical low-flow low-gradient (pLFLG)* e é definida por uma AVA  $\leq 1,0 \text{ cm}^2$  mas com um GM  $< 40\text{mmHg}$  e um volume sistólico indexado reduzido (VSI)  $< 35 \text{ mL/m}^2$ , apesar de uma FEVE  $> 50\%$  (3,6,7). Ao contrário da EA-LFLG, foi demonstrado que a prevalência da EA-pLFLG é superior, e pode ser encontrada em até 35% da população com EA grave (7). Foi também sugerido que a EA-pLFLG represente uma forma mais avançada da doença (7) e que, assim, se associe a um pior prognóstico, quando comparada com as formas de EA grave com fluxo sistólico mantido (7,8).

A presente tese tem como objetivo elaborar uma revisão sistemática da literatura sobre a nova entidade clínica e hemodinâmica da EA, a EA-pLFLG. Serão abordados aspetos relacionados com a demografia, semiologia, avaliação diagnóstica, prognóstico, história natural, e implicações terapêuticas.

## 2. Métodos

Foi realizada uma pesquisa através da base de dados PubMed, a última a 29 de Dezembro de 2014, com as seguintes palavras-chave: “Paradoxical aortic valve stenosis”, “low flow”, “low gradient”, “assessment”, “left ventricular ejection fraction”, “echocardiography”, “treatment” e “prognosis”.

A pesquisa compreendeu todos os artigos escritos desde 2007 até ao presente, incluindo artigos científicos, revisões, ensaios clínicos e ensaios em animais.

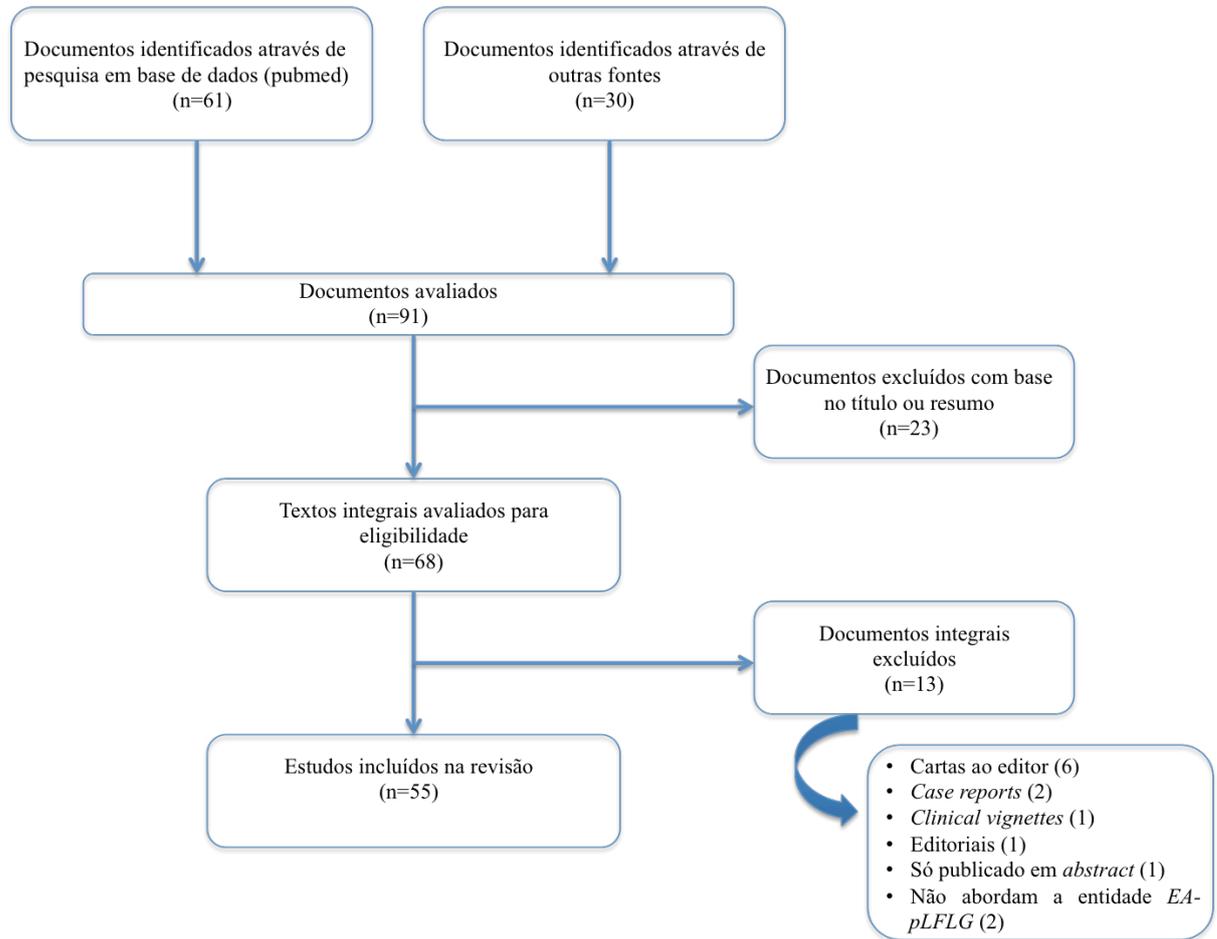
Da pesquisa, aplicando os filtros supracitados, resultaram 61 artigos, dos quais 23 foram rejeitados com base no título, dado que não estavam relacionados com o objetivo do trabalho. Dos 38 artigos sobrantes, 20 são artigos originais, 6 revisões, 3 editoriais, 6 cartas ao editor, 2 *case reports* e 1 *clinical vignette*. Por forma a não deixar de parte nenhum artigo fundamental, foi feita uma revisão à bibliografia dos artigos pesquisados e 28 foram adicionados à pesquisa inicial. Foram também consultadas as recomendações da Sociedade Americana de Cardiologia e da Sociedade Europeia de Cardiologia sobre doença valvular.

Relativamente aos 38 artigos resultantes da pesquisa, 13 não foram utilizados para a bibliografia do presente documento: por 6 serem cartas ao editor, 2 *case reports* e 1 *clinical vignette*; 1 por só ter sido publicado sob a forma de *abstract*; 2 por não se referirem à EA-pLFLG após leitura completa do artigo; e 1 foi considerado um editorial pouco relevante após leitura integral (Fig.1).

Para a bibliografia final foram utilizados 55 artigos, 25 artigos pesquisados, 28 artigos extra e 2 recomendações da Sociedade Americana de Cardiologia e da Sociedade Europeia de Cardiologia sobre doença valvular.

Foi avaliada a qualidade dos principais estudos citados no presente documento, e que estão sumariados na Tabela 1. Esta avaliação foi realizada por um elemento externo à

equipa de trabalho. Foi utilizada a escala de *Effective Public Health Practice Project (EPHPP)*.



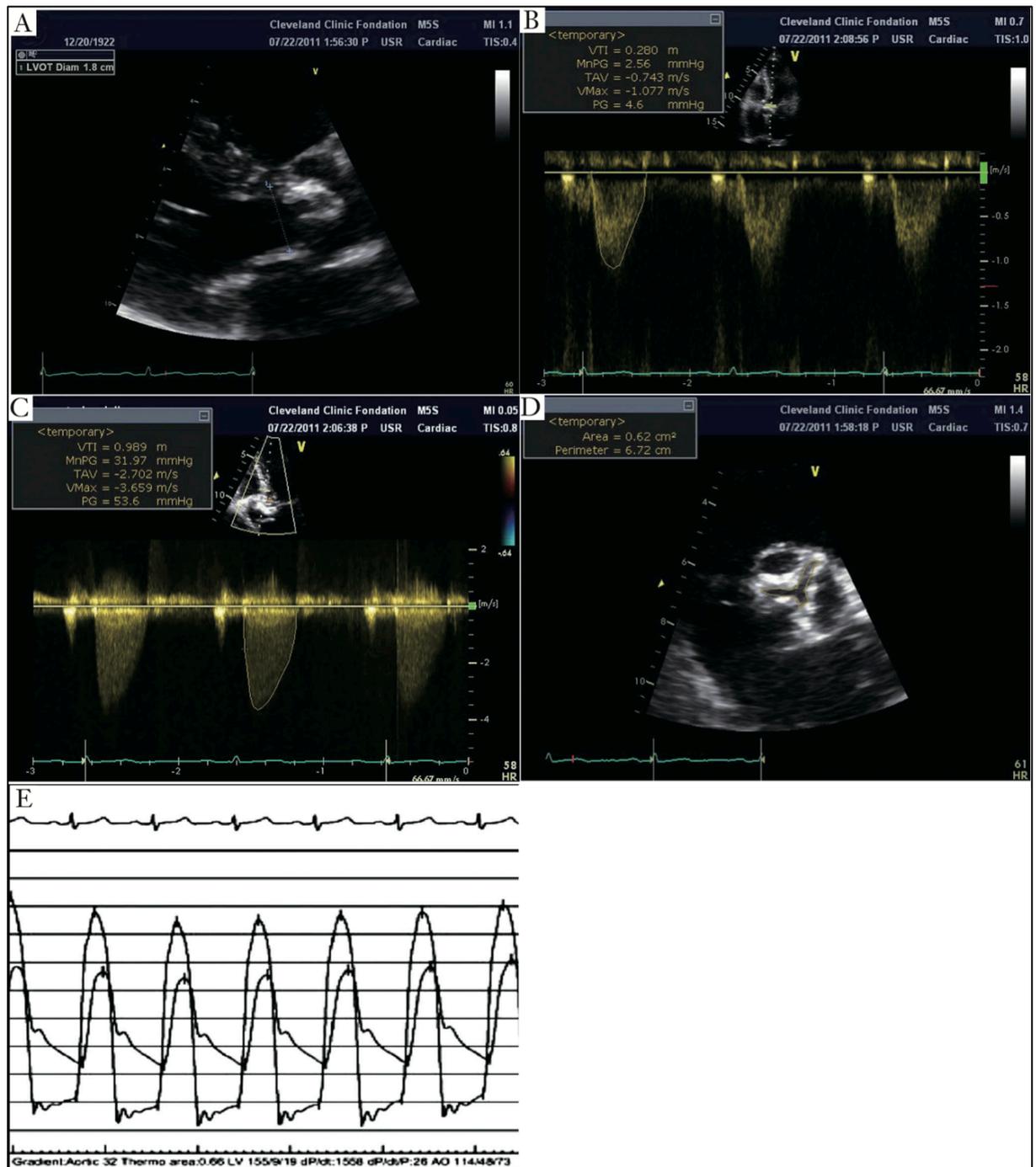
**Figura 1 - Workflow**

#### 4. Definição

A EA-*pLFLG* é definida por uma AVA  $\leq 1 \text{ cm}^2$  com GM  $< 40\text{mmHg}$  e um VSI  $< 35 \text{ mL/m}^2$ , apesar de uma FEVE  $> 50\%$  (Fig.2) (5). Isto ocorre geralmente no contexto de uma marcada remodelagem concêntrica do VE, com fibrose miocárdica intersticial. Tal é sinónimo de um padrão fisiológico restritivo, com redução da cavidade ventricular e da *compliance* da câmara (7,9,10). Apesar da FEVE  $> 50\%$ , existe algum grau de disfunção da função sistólica do VE (10), que parece mais relacionada com a função longitudinal global do VE (7,9,11–13).

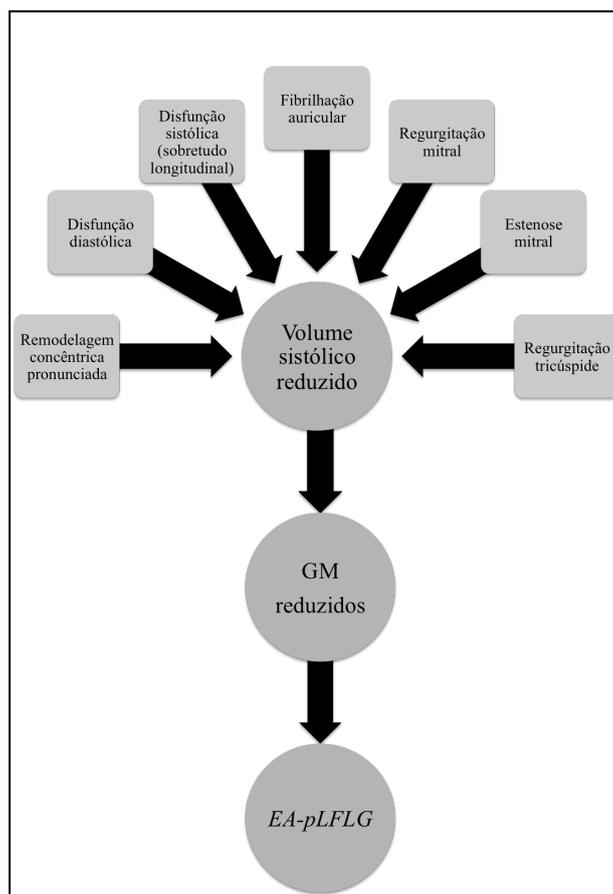
Há concomitantemente nesta forma de EA um aumento da pós-carga global do VE relacionada não só com o componente valvular, mas também com o componente vascular (7).

O estado de baixo fluxo característico desta entidade dificulta a correta avaliação da gravidade da estenose, uma vez que o gradiente é uma função quadrática do fluxo. Assim, qualquer diminuição do fluxo implica uma acentuada diminuição do gradiente e por conseguinte uma subestimação da gravidade da doença (5). No entanto, outros fatores como a fibrilhação auricular (FA), a regurgitação mitral, a estenose mitral e a regurgitação tricúspide podem desempenhar um importante papel na redução do volume de ejeção, contribuindo também para um estado de baixo gradiente (Fig.3) (11,14).



**Figura 2** - Caso clínico ilustrativo: Doente, sexo feminino, 72 anos, com antecedentes patológicos de hipertensão arterial (HTA), dislipidemia e doença coronária (DC). Apresenta-se com sintomas de dispneia e angina associada ao exercício físico. **A**- Diâmetro do TSVE (trato de saída do ventrículo esquerdo) medido ao nível do maior eixo paraesternal, durante a sístole, sendo de 1,8 cm, com 2,54 cm<sup>2</sup> de área de secção; **B**- O integral tempo-velocidade da amostra de Doppler pulsado no TSVE (incidência apical de 5 câmaras) foi de 28 cm; **C**- Gradiente transvalvular máximo e médio foram calculados por Doppler, sendo respetivamente, 53 e 32 mmHg. Através da equação de continuidade, AVA foi calculada em 0,71 cm<sup>2</sup> e AVAi em 0,41 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>, indicativo EA grave; **D**- AVA foi também medida por planimetria, em 0,6 cm<sup>2</sup>; **E**- Cateterismo cardíaco demonstrou GM de 32 mmHg e AVA de 0,66 cm<sup>2</sup>, pelo método de

termodiluição, confirmando os dados da ecocardiografia [Adaptado de Ozkan *et al.* (15)].



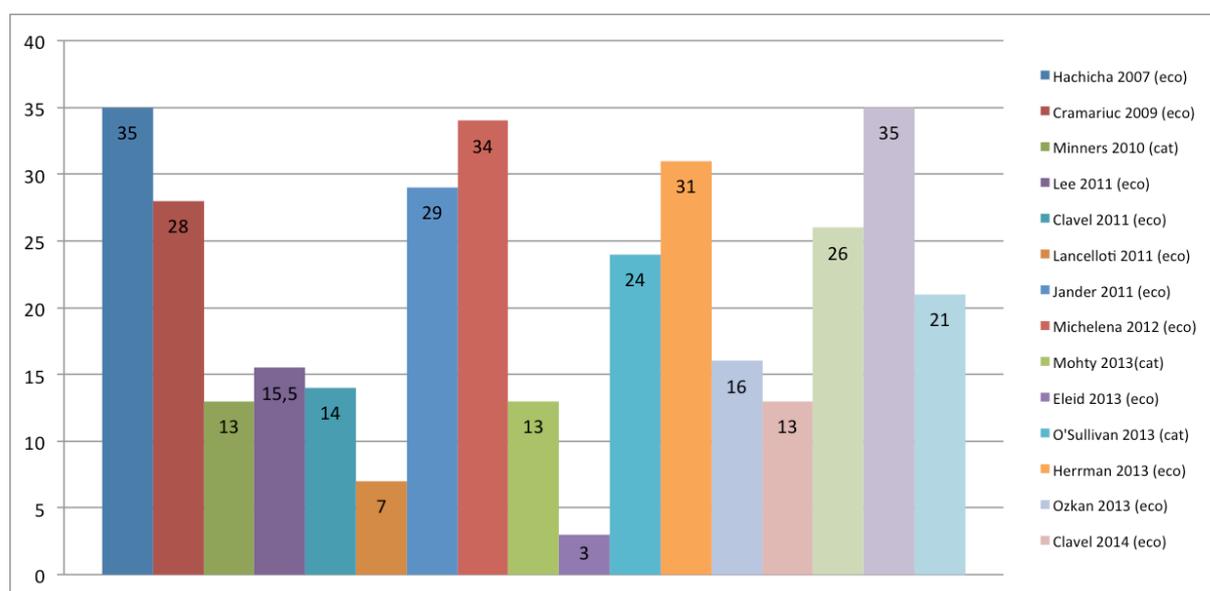
**Figura 3** - Fatores contributivos para o estado de baixo fluxo na EA-pLFLG [Adaptado de Pibarot *et al.* (11)].

## 5. Características clínicas

A prevalência desta nova entidade tem sido objeto de estudo. Os resultados na literatura mostram uma variabilidade na prevalência da EA-pLFLG de 3 a 35% da população com EA grave (Fig.4) (14,16). Tal discrepância de resultados pode ser devida às características das amostras selecionadas (7,11). Assim, Eleid *et al.* (14) num estudo de 1704 doentes consecutivos com EA grave e FEVE preservada ( $\geq 50\%$ ), através de análise ecocardiográfica, encontraram uma prevalência de apenas

3% de doentes com EA-*pLFLG*. O estudo que, pelo contrário, demonstrou a maior prevalência da EA-*pLFLG*, foi um estudo de Kusunose *et al.* (16). Os autores incluíram 397 doentes com EA avaliados por ecocardiografia, e documentaram uma prevalência de 35% de doentes com EA-*pLFLG*.

Num outro estudo com uma amostra baseada em doentes referenciados para cateterismo cardíaco, de Mothy *et al.* (12) a EA-*pLFLG* teve uma prevalência de 13% dos casos de EA grave, concordante com os estudos ecocardiográficos e confirmando-a assim como uma patologia frequente neste grupo populacional.



**Figura 4** - Prevalência da EA-*pLFLG* em percentagem. Legenda: eco=avaliação por ecocardiografia; cat=avaliação por cateterismo cardíaco.

A EA-*pLFLG* é mais frequente no género feminino, e nos doentes com idade mais avançada; para além do referido, e em comparação com a forma clássica de EA grave com GM elevado, está associada a uma maior proporção de doentes com antecedentes de hipertensão arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), síndrome metabólico, fibrilhação auricular (FA) e doença coronária (DC) (6,8,14,17,18).

A HTA é frequente nos doentes com EA, no entanto, a tensão arterial (TA) nos doentes com EA-*pLFLG* pode estar pseudonormalizada pelo padrão de baixo fluxo sistólico associado a uma rigidez vascular aumentada nesta entidade (7).

Relativamente à proporção de doentes com EA-*pLFLG* e DC, de acordo com Mohty *et al.* (12), foi demonstrado que estes doentes têm uma maior prevalência de DC do que os doentes com EA grave clássica (58% vs. 36%,  $p=0,03$ ).

Quanto à FA, num estudo de Eleid *et al.* (14) foi documentada uma maior prevalência de doentes com FA e EA-*pLFLG*, comparativamente aos doentes com EA grave dita clássica (51% vs. 14%,  $p<0,0001$ ). Num outro estudo de Maes *et al.* (19), a FA também demonstrou uma prevalência superior em doentes com EA-*pLFLG* do que em doentes com EA grave clássica (30% vs. 20%,  $p=0,04$ ).

A sintomatologia é consistente com aquela da EA grave considerada clássica, com angina, síncope e dispneia para esforços, embora seja considerada mais insidiosa. Por ser uma patologia característica de idades mais avançadas, muitas vezes os sintomas são negligenciados pelos doentes, levando a um atraso diagnóstico (1,8).

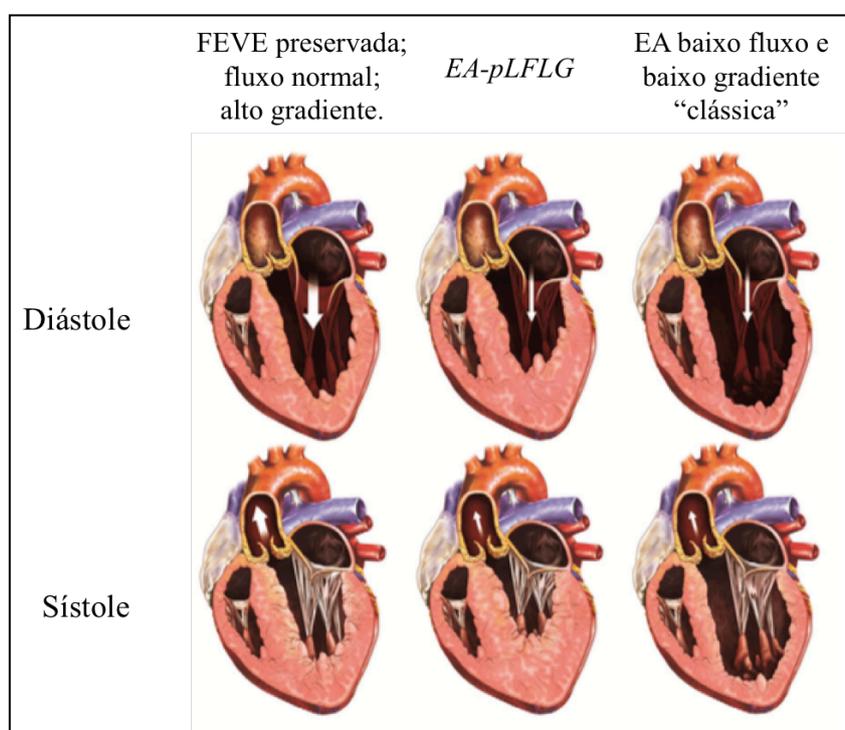
## **6. Fisiopatologia**

A EA grave apresenta diferentes padrões hemodinâmicos consoante o fluxo, o gradiente e geometria do VE (Fig.5). De um ponto de vista de expressão fenotípica, a maior parte dos doentes com EA grave apresenta um hipertrofia do VE, cavidade de tamanho normal e FEVE também dentro da normalidade, permitindo assim a manutenção do débito cardíaco e cursando com gradientes transvalvulares elevados. (6).

Numa evolução dita clássica desta condição o VE torna-se dilatado com disfunção sistólica e conseqüente redução da FEVE (6). Nestas circunstâncias há uma

diminuição do fluxo através da válvula aórtica, e consequente diminuição do gradiente (6) – EA-LFLG.

No entanto, no caso da EA-pLFLG, existe uma diminuição do fluxo através da válvula aórtica e consequentemente do gradiente transvalvular, por uma remodelagem concêntrica do VE com um predomínio de disfunção diastólica (6,20). Esta situação leva a uma diminuição da *compliance* da câmara, a um deficiente enchimento durante a diástole e consequente redução do volume sistólico de ejeção (6).



**Figura 5** - Diferentes padrões hemodinâmicos de EA grave consoante o fluxo, gradiente e geometria ventricular [Adaptado de Pibarot *et al.* (6)].

Antigamente considerada de causa reumática ou congênita, a EA é hoje mais frequentemente associada a uma etiologia degenerativa (1). Não deve ser considerada como uma doença isolada da válvula aórtica, mas antes como uma manifestação

sistémica de um processo patológico que é associado por muitos à idade avançada, ao síndrome metabólico e à aterosclerose (7).

Quer isto dizer, que há associadamente um processo degenerativo vascular, que resulta numa diminuição da *compliance* arterial sistémica (CAS) (7,17,21). Tal aumento da rigidez vascular contribui também significativamente para um aumento da pós-carga do VE – fenómeno de *double load* ou de dupla pós-carga do VE (22).

As características demográficas da população com EA-*pLFLG*, como referido previamente, são também condicionantes da remodelagem ventricular. A idade avançada, o género feminino, a presença de síndrome metabólica ou DM tipo II, constituem características com uma maior tendência para a remodelagem cardíaca concêntrica (13,18).

Numa sub-análise do estudo ASTRONOMER de Pagé *et al.* (23), a síndrome metabólica foi independentemente associada com uma remodelagem cardíaca concêntrica mais pronunciada em doentes com EA, bem como a uma pior função sistólica do VE. Numa outra sub-análise ASTRONOMER de Capoulade *et al.* (24), a resistência à insulina foi identificada com um preditor independente de progressão da hipertrofia ventricular em doentes com EA.

O aumento crónico e progressivo da pós-carga valvular e vascular ultrapassa a capacidade compensatória do VE e condiciona uma remodelagem cardíaca concêntrica acentuada, com conseqüente diminuição da cavidade ventricular e fibrose miocárdica (7). A fibrose miocárdica localiza-se sobretudo ao subendocárdio e está associada a uma diminuição do encurtamento longitudinal do VE, dado que estas fibras apresentam uma disposição nessa orientação (7). A ordem correcta da atuação destes eventos ainda não é clara, mas será mais provavelmente devido a um processo

contínuo do qual a EA-*pLFLG* aparece como o resultado final deste cenário de má adaptação (7,18).

## **7. Métodos diagnósticos da EA-*pLFLG***

De acordo com as recomendações americanas, a EA grave define-se por uma AVA  $\leq 1,0 \text{ cm}^2$ , um GM  $\geq 40 \text{ mmHg}$  ou uma velocidade de pico de ejeção aórtica (VPEA)  $\geq 4 \text{ m/s}$  (3). As recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia definem uma EA grave na presença de AVA  $\leq 1,0 \text{ cm}^2$  (ou  $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ) e um GM  $\geq 40 \text{ mmHg}$  (1). De acordo com esta classificação, seria apenas necessária a avaliação da AVA, o GM e a velocidade de ejeção para um diagnóstico de EA grave. No entanto, dadas as discrepâncias que podem surgir, sobretudo na entidade EA-*pLFLG*, pode ser necessária uma abordagem mais extensa, com recurso a outros parâmetros. É então proposta, uma avaliação mais completa que tenha também em consideração: a quantificação da carga vascular, da carga hemodinâmica global do VE, da performance do VE para além da FEVE, a avaliação da geometria do VE e do dano miocárdico, que se encontram sumariados na Tabela 2. A ecocardiografia transtorácica é o exame de escolha para o estudo hemodinâmico na EA. Não está indicada a utilização por rotina do cateterismo cardíaco, a não ser nos casos em que a ecocardiografia seja não diagnóstica ou em que haja discrepância com os dados clínicos (25).

### **7.1. Problemática relacionada com o cálculo da área valvular aórtica**

A AVA é calculada pela equação de continuidade que deriva dos princípios de conservação de massa. Assim, assume-se que o volume que passa numa determinada área abaixo da válvula aórtica é o mesmo que passa através da válvula (Fig.6). Esta medição é menos dependente do fluxo do que outros parâmetros como a velocidade e

os gradientes; no entanto, é muito suscetível à ocorrência de erros, dado que é uma medida indireta da área valvular.

Em primeiro lugar, a equação de continuidade avalia o tamanho do orifício funcional e não do anatómico, uma vez que não leva em consideração o coeficiente de contração orifical. Assim, e em condições de fluxo normal, pensa-se que a subestimação do orifício anatómico por esta equação seja na ordem dos 10 a 15% (19). Por outro lado, o volume de ejeção do VE (numerador da equação de continuidade) é medido, pela sua área de secção, através de ecocardiografia 2-dimensões, assumindo uma forma circular. Na verdade, num estudo de Doddamani *et al.* (26), verificou-se, através de avaliações com tomografia computadorizada (TC) por multidetektos, que o TSVE (trato de saída do ventrículo esquerdo) é mais frequentemente elipsóide do que circular. Outro estudo do mesmo autor, Doddamani *et al.* (27), corroborou o conceito da excentricidade do TSVE, com recurso a ecocardiografia 3-dimensões. Este mesmo estudo (27) relatou uma subestimação da área valvular de 15% quando incorretamente se assume o TSVE como sendo circular na equação de continuidade.

Em resumo, apesar da AVA ser um parâmetro essencial para a definição da gravidade de um doente com EA, é uma metodologia com limitações importantes.

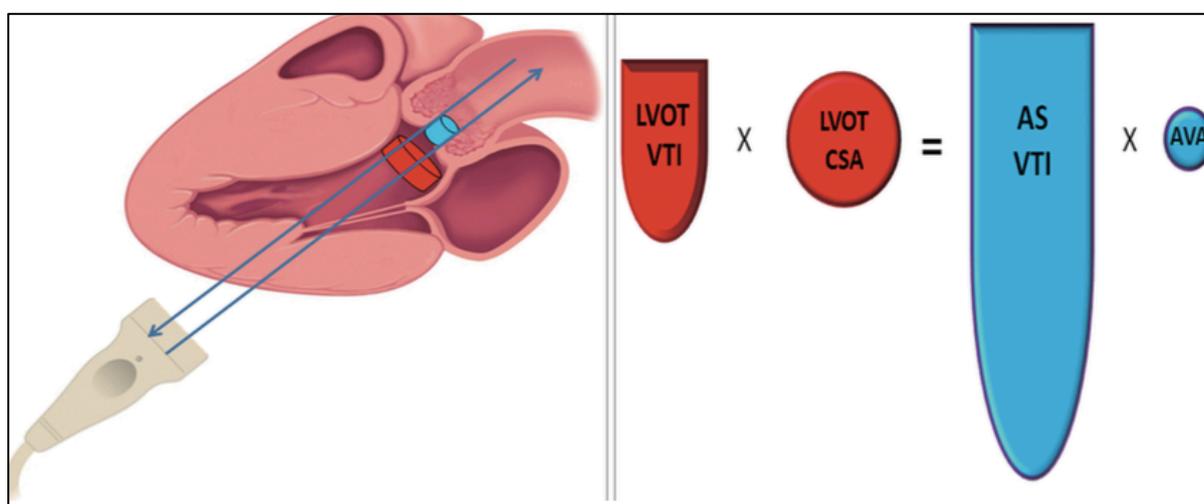
Outros parâmetros de medição podem ser utilizados caso sejam necessárias mais informações ou persistam dúvidas diagnósticas em doentes selecionados.

Uma vez que a gravidade da EA pode ser sub ou sobrestimada caso o doente tenha, respetivamente, uma grande ou pequena área de superfície corporal (SC), torna-se essencial indexar a área valvular à área de SC - AVAi (18).

A ecocardiografia 3-dimensões surge como uma alternativa à avaliação da AVA pela equação de continuidade (28). Foi demonstrada uma maior acurácia na avaliação da

AVA e na classificação da gravidade da EA por ecocardiografia 3-dimensões, comparativamente à equação de continuidade e aos métodos volumétricos por ecocardiografia 2-dimensões, num estudo de Gutiérrez-Chico *et al.* (28).

O parâmetro da AVA projetada (AVAproj) e AVA projetada indexada à SC (AVAiproj) são também novos parâmetros de avaliação ecocardiográfica que foram considerados superiores aos parâmetros ecocardiográficos tradicionais.(29).



**Figura 6** - Equação de continuidade. Deriva dos princípios de conservação de massa. Legenda: LVOT=TSVE (trato de saída do VE); VTI=integral tempo-velocidade; CSA=área de secção; AS=EA (estenose aórtica); AVA=área valvular aórtica [Adaptado de Ozkan et al. (15)].

## 7.2. Importância da avaliação do componente vascular

Como já foi referido, no grupo de doentes com EA-*pLFLG* as alterações vasculares são particularmente significativas. Como sumariado na Tabela 2, é recomendada a avaliação da TA periférica, da estimativa da CAS e da RVP. É importante notar que a avaliação ecocardiográfica de um doente com fluxo sistólico reduzido, deverá ser realizada idealmente num doente com um perfil tensional controlado (18,30).

Para além dos parâmetros previamente referidos, a impedância valvuloarterial ( $Z_{VA}$ ) avalia de forma simples e não invasiva o conceito da dupla carga hemodinâmica (vascular e valvular) sobre o VE.

Tem sido demonstrado que este parâmetro tem valor prognóstico importante (31), bem como é um bom marcador de disfunção miocárdica. Foi sugerida uma correlação negativa entre a  $Z_{VA}$  e a deformação longitudinal global (DLG) do VE em doentes com boa função sistólica desta câmara (32).

Para perceber o impacto clínico deste parâmetro, foi recentemente publicada uma sub-análise do estudo multicêntrico *simvastatin and ezetimib in aortic stenosis* (SEAS) (21), em que a  $Z_{VA}$  foi considerado o principal determinante de disfunção ventricular em doentes assintomáticos com EA grave.

Hachicha *et al.* (31), num estudo retrospectivo, identificaram um valor de  $Z_{VA} > 4,5$  mmHg/mLm<sup>2</sup> como indicativo de uma pós-carga do VE gravemente aumentada, estando associado a um aumento de 2,8 e 3,7 vezes da mortalidade de todas as causas e causa cardiovascular, respetivamente. Para além do referido, um valor de corte  $> 3,5$  mmHg/mLm<sup>2</sup> já foi associado a um prognóstico menos favorável (31). Assim sendo, na utilização deste parâmetro para estratificação de risco e decisão clínica, o valor de referência sugerido será o de  $Z_{VA} > 3,5$  mmHg/mLm<sup>2</sup> (31). Neste mesmo estudo (31), a elevação da  $Z_{VA}$  foi notória em 72% dos doentes com EA-*pLFLG*. Também Clavel *et al.* (8), num estudo prospetivo de 1589 doentes, encontraram uma maior prevalência de  $Z_{VA}$  aumentada nos doentes com EA-*pLFLG* comparativamente aos doentes com EA grave clássica de alto gradiente ( $p < 0,01$ ).

Em contraponto, foi estimado que a  $Z_{VA}$  não é um bom preditor de mortalidade a longo prazo após o tratamento cirúrgico (33).

### **7.3. Quantificação da função intrínseca do VE**

A disfunção ventricular sistólica avaliada pela FEVE é uma recomendação classe I para a substituição valvular aórtica em doentes com EA grave, independentemente da sintomatologia associada, de acordo com as recomendações europeias e americanas (1,3).

Apesar de muito utilizada, é bastante suscetível a erros de medição e está longe de ser considerada um indicador preciso da contractilidade do VE (30). Esta observação traduz a necessidade de uma avaliação mais extensa da função ventricular, em particular nos doentes com EA-*pLFLG*, recorrendo a outros parâmetros, nomeadamente da mecânica ventricular, como a DLG (30).

A DLG é um método de avaliação da função miocárdica, baseado na metodologia de *speckle-tracking* de 2 dimensões (34). Este parâmetro é apenas dependente da idade e da  $Z_{VA}$  (10), sendo menos influenciado pela geometria do VE e é considerado superior à FEVE na avaliação e quantificação da função miocárdica intrínseca (30). Tem sido proposta uma percentagem de deformação do VE  $< -15\%$  como indicativa de disfunção longitudinal intrínseca, apesar deste valor necessitar de maior validação (30,35).

### **7.4. Avaliação do dano miocárdico**

O stress prolongado a que as fibras miocárdicas estão sujeitas leva a dano celular e morte por apoptose. A fibrose miocárdica é, portanto, um achado habitual na RMC (ressonância magnética cardíaca) e no estudo histológico(30). Esta fibrose, sendo irreversível, está associada a um risco de manutenção da disfunção do VE mesmo após substituição cirúrgica da válvula aórtica (36).

Recentemente e como alternativa, têm surgido novos biomarcadores de mais fácil acesso como o BNP (*brain natriuretic peptide*) e o nt-proBNP (*n-terminal pro-brain*

*natriuretic peptide*) que, inclusivamente, se correlacionam melhor com o dano miocárdico e com o resultado clínico, dos que os parâmetros ecocardiográficos (30).

O BNP é um peptídeo ativo de 32 aminoácidos com ação vasodilatadora e natriurética que deriva da libertação de um peptídeo pró-BNP de 108 aminoácidos em resposta ao estiramento excessivo das células musculares cardíacas ao nível das câmaras ventriculares. De notar que esta libertação é diretamente proporcional ao stress nas paredes ventriculares.

Este peptídeo é, então, marcador de fibrose miocárdica, refletindo disfunção sistólica e diastólica de tal modo que, quanto maior a sua elevação, mais grave a sintomatologia e maior a mortalidade (36,37). O BNP não avalia a gravidade da EA diretamente, mas sim a performance miocárdica, não sendo portanto específico da EA (30,37).

Os valores de corte para a utilização do BNP como marcador de disfunção miocárdica, e como preditor de um resultado clínico são variáveis e devem ter em consideração a faixa etária. (30).

## **8. Novos parâmetros de avaliação da EA-*pLFLG***

Atualmente, novos índices de avaliação da EA têm surgido, os quais pretendem uma simplificação e uma mais extensa compreensão desta doença.

### **8.1. Calcificação valvular aórtica**

O grau de calcificação da válvula aórtica é um forte preditor da rápida progressão da doença (30). Apesar de poder ser avaliado semi-quantitativamente através da ecocardiografia, a tomografia computadorizada (TC) de multicorte permite uma análise mais precisa e quantitativa do grau de calcificação (30). Um *score* de cálcio > 1000 AU confirma uma calcificação grave da válvula aórtica, de acordo com as

recomendações americanas de cardiologia (3). Este método não é influenciado pelas características hemodinâmicas, tendo por isso utilidade na avaliação de estados de baixo fluxo, como na EA-*pLFLG* (38). Por outro lado, dada a exposição à radiação ionizante, é um exame que não pode ser utilizado como *follow-up* em curtos espaços de tempo (30).

Messika-Zeitoun *et al.* (39), avaliaram a calcificação da válvula aórtica por TC que comprovou a importância diagnóstica desta avaliação. Demonstraram ainda, uma forte associação entre a calcificação valvular e a AVA ( $r=-0,79$ ,  $p<0,0001$ ) (39). Neste estudo (39), o valor diagnóstico que apresentou melhor combinação entre especificidade e sensibilidade foi o de *score* de cálcio  $> 1100$  AU.

Clavel *et al.* (40), demonstraram a utilidade do peso da válvula aórtica no contexto da EA. Assim, numa análise de 250 doentes consecutivos submetidos a SVAC, foram avaliados os pesos das válvulas excisadas. Em 70% dos doentes com EA-*pLFLG*, a EA aórtica foi considerada grave com base no peso, uma percentagem semelhante àquela encontrada nos doentes com a EA grave clássica de alto gradiente (86%) (40). Este estudo reafirma de forma elementar, que uma grande proporção de doentes com EA-*pLFLG* têm, efetivamente, uma EA grave (40).

## **8.2. Índice de perda de energia (IPE)**

Para a avaliação da área valvular aórtica, comumente é utilizada a ecocardiografia com Doppler. É também possível recorrer ao cateterismo cardíaco para a determinação da AVA, através da fórmula de Gorlin (25). No entanto, embora a utilização dos dois métodos esteja validada, eles apresentam discrepâncias, sendo que a ecocardiografia com Doppler tendencialmente subestima a área valvular (18). Tal acontece por esta última não entrar em linha de conta com o fenómeno de recuperação de pressão. O IPE surge como um ajustamento da medida da área valvular aórtica

através da ecocardiografia com Doppler a este fenómeno, tornando-a semelhante àquela medida através do cateterismo cardíaco (18).

Este índice mostrou ter uma boa correlação com o prognóstico da EA e, quando  $< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  está associado a uma maior mortalidade e a maior probabilidade de eventos adversos (41). Particularmente na EA-*pLFLG*, onde ocorre uma discordância entre os valores de avaliação hemodinâmica do VE, este índice revela grande utilidade, aproximando-se de medições da AVA pelo estudo invasivo, e parecendo acrescentar um significado prognóstico (18).

### **8.3 Deformação circunferencial da aorta ascendente (DCAA)**

Foi recentemente demonstrada a utilidade da determinação da DCAA em doentes com EA moderada a grave (42). Num estudo observacional de 45 doentes com EA degenerativa moderada a grave, Teixeira *et al.* (42) demonstraram que a DCAA global medida por ecocardiografia de *speckle-tracking* de 2 dimensões, tem uma acurácia diagnóstica para o estado de baixo fluxo superior à FEVE, à  $Z_{VA}$  e à RVP. O VSI e a  $Z_{VA}$  foram os determinantes mais importantes da DCAA (42). Assim, este novo parâmetro poderá ter utilidade diagnóstica para os estados de baixo fluxo (42), e poderá ser entendido como um complemento aos métodos diagnósticos ditos tradicionais.

### **8.4 Novos biomarcadores**

Novos marcadores como neurohormonas, adipocinas e moduladores da matriz extracelular, têm sido recentemente identificados como fatores prognósticos e diagnósticos da EA grave com FEVE preservada, baixo fluxo e alto gradiente (43). A sua utilidade no futuro, para a abordagem dos doentes com EA-*pLFLG* poderá ser também alvo de investigação.

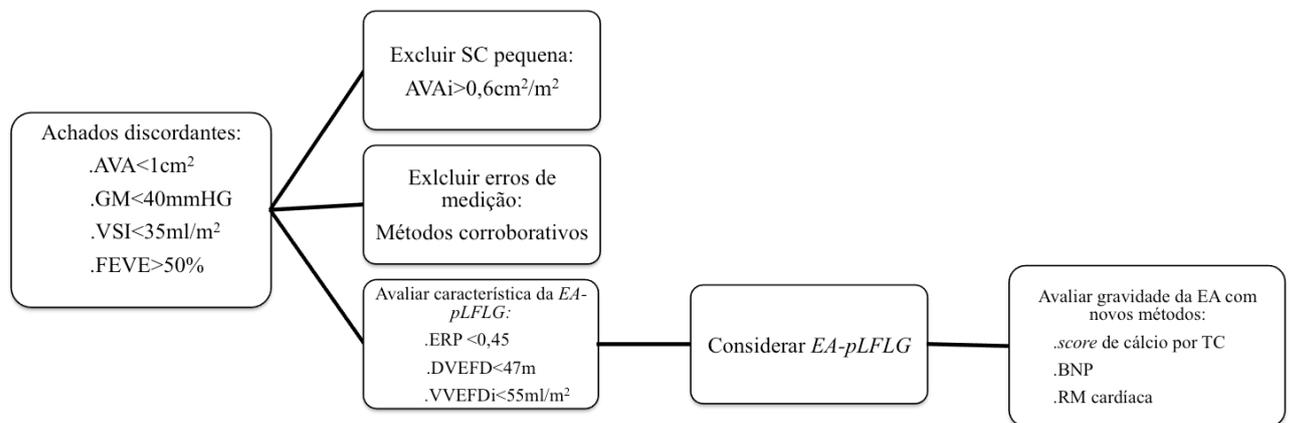
## 9. Abordagem à EA-*pLFLG*

Perante um doente EA grave, com parâmetros discordantes, como seja uma AVA  $\leq 1$  cm<sup>2</sup> mas com um GM  $< 40$  mmHg, um VSI  $< 35$  mL/m<sup>2</sup> e uma FEVE  $> 50\%$ , deverá ter em atenção alguns pontos (Fig.7). Em primeiro lugar deve ser excluída a existência de uma SC pequena, dado que esta pode estar associada a um baixo fluxo e consequente baixo gradiente, apesar de uma válvula com abertura ainda preservada (8,44). Esta situação pode também ser clarificada através da utilização da indexação da AVA (EA grave  $\leq 0,6$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) (1,8,18). Em segundo lugar, devem ser excluídos erros de medição, sobretudo aqueles dependentes do volume sistólico, uma vez que estes podem afetar o cálculo da AVA, resultando numa assunção errónea de um estado de baixo fluxo (1,8,18). Por exemplo, é reconhecida a importância de colocar a amostra do Doppler pulsado no TSVE, na zona de aceleração do fluxo. Uma posição mais proximal ou mais distal, leva a uma avaliação errada do envelope do fluxo e assim altera o resultado do AVA. Por outro lado, a avaliação do diâmetro do TSVE é também de extrema importância. Apesar das limitações do estudo bidimensional, é reconhecido que a medição deverá ser realizada numa imagem meso-sistólica, desde o bordo interno da cúspide coronária direita até à extremidade posterior do anel (na junção da cúspide coronária esquerda e não coronária) (25,30). Por fim, uma vez excluídos os erros de medição (44), deverá ser avaliada a carga hemodinâmica global do VE (vascular e valvular) através da  $Z_{VA}$ . Este parâmetro geralmente estará aumentado ( $> 4,5$  mmHg/mL/m<sup>2</sup>) em caso de EA-*pLFLG* (8,31). Outros dados que geralmente sugerem EA-*pLFLG* são a remodelagem concêntrica do VE [espessura relativa da parede (ERP)  $> 0,45$ ], e o facto do VE apresentar dimensões pequenas [DVEFD – diâmetro do ventrículo esquerdo no final da diástole ( $< 47$ mm) e o

VVEFDi – volume do ventrículo esquerdo no final da diástole indexado à superfície corporal ( $< 55\text{mL}/\text{m}^2$ ) (18,44).

Novos exames que podem ajudar a corroborar a gravidade da EA e a diferenciar de outros quadros com baixo fluxo e baixo gradiente são: o *score* de cálcio ( $> 1100$  AU) avaliado pela TC multicorte; a RMC; e o BNP (30,31,37).

Uma vez determinados estes parâmetros e verificada a gravidade da EA num contexto de baixo gradiente e baixo fluxo, podemos confirmar um diagnóstico de EA-*pLFLG* (44).



**Figura 7** - Esquema de abordagem diagnóstica da EA-*pLFLG* [Adaptado de Pibarot *et al.* (44)].

## 10. Prognóstico

A EA-*pLFLG* é uma doença caracterizada por um baixo fluxo e um baixo gradiente apesar de uma FEVE preservada (7). Vários estudos apontam estas características (baixo fluxo e baixo gradiente) como fatores preditores independentes de mau prognóstico:

- Hachicha *et al.* (7) num estudo retrospectivo de 512 doentes consecutivos com EA grave e FEVE preservada, demonstraram que um estado de baixo fluxo ( $VSI < 35 \text{ mL/m}^2$ ) estava associado a um pior prognóstico ao final de 3 anos;
- Mohty *et al.* (12) observaram em 768 doentes com EA grave e FEVE preservada que, após ajuste para outros fatores de risco, a condição de baixo fluxo e baixo gradiente estava independentemente associada a uma sobrevida reduzida a longo prazo;
- Eleid *et al.* (14) demonstraram, através de um estudo observacional de 1704 doentes consecutivos com EA grave e FEVE preservada, que o padrão fenotípico de baixo fluxo e baixo gradiente foi o mais forte preditor de mortalidade;
- Lancellotti *et al.* (45) num estudo prospetivo de 150 doentes consecutivos com EA grave, mostraram que os doentes com baixo fluxo e baixo gradiente tiveram um pior resultado clínico comparativamente aos doentes de fluxo normal e baixo gradiente. Tanto o baixo fluxo como o baixo gradiente foram considerados preditores independentes de mau prognóstico neste mesmo estudo;
- Herrman *et al.* (46) no estudo PARTNER de 971 doentes com EA grave, demonstraram que apenas o baixo fluxo era preditor independente de mortalidade em todos os coortes (coorte A: doentes de alto risco, coorte B:

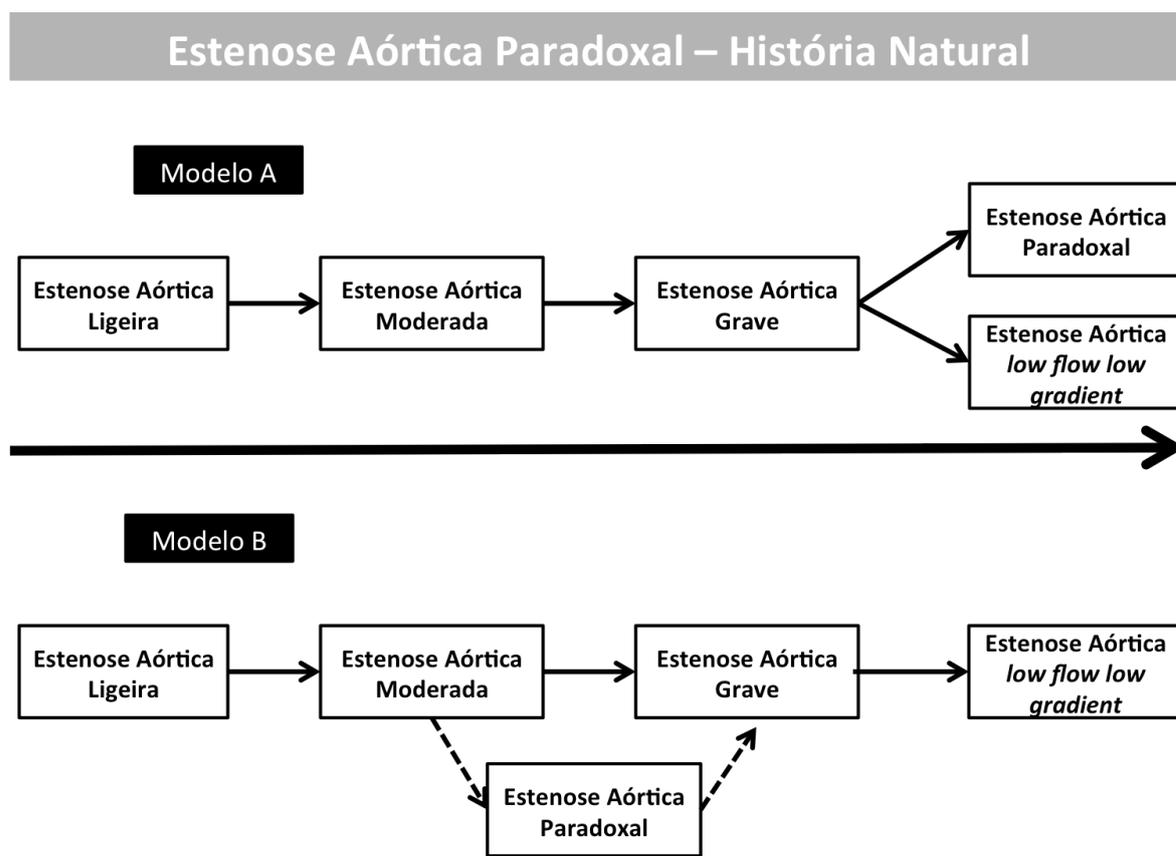
doentes inoperáveis). Para além disso, foi demonstrado que a mortalidade de todas as causas a 2 anos foi significativamente superior nos doentes com baixo fluxo, comparativamente com aqueles de fluxo normal.

É relativamente consensual na literatura que os estados de fluxo sistólico reduzido em contexto de EA grave e boa função sistólica global, estejam associados a um pior prognóstico a médio-longo prazo (8). Os eventos cardiovasculares ocorreram mais frequentemente em doentes com EA-*pLFLG* do que naqueles com EA e fluxo normal (10). Foi também constatado que a sobrevida a 1 e a 5 anos destes doentes é menor do que no doentes com EA moderada, de acordo com um estudo retrospectivo de 1589 doentes de Clavel *et al.* (8).

De salientar no entanto, um perspetiva diferente. Num estudo recente, Maes *et al.* (19) avaliaram prospetivamente 349 doentes com EA grave e FEVE preservada, dividindo os doentes em 2 grupos consoante o GM ( $>$  ou  $\leq$  40 mmHg). Foi demonstrado que a sobrevida de todas as causas a 4 anos foi superior nos doentes com EA-*pLFLG* em comparação com doentes com EA grave clássica de alto gradiente. Assim, neste estudo (19), o prognóstico dos doentes com EA-*pLFLG* foi mais favorável, particularmente quando comparado com o prognóstico dos doentes com EA grave e alto gradiente.

Concordante com este estudo, um trabalho de Jander *et al.* (47), baseado numa sub-análise do estudo SEAS, demonstrou que os doentes com EA-*pLFLG*, tiveram um resultado clínico semelhante ao dos doentes com EA moderada.

## 11. História natural



**Figura 8** - Modelos explicativos da história natural da EA-pLFLG.

A história natural dos doentes com EA-pLFLG tem sido objeto de intensa discussão desde 2007 e como referido no final da secção anterior, parece existir uma mudança no paradigma da doença. Assim, como descrito no **Modelo A** (Fig.8), após uma fase em que a EA atinge critérios de gravidade, e na ausência de tratamento específico, o doente poderá evoluir do ponto de vista fenotípico para uma forma em que predomina a dilatação e a disfunção sistólica ventricular esquerda, com redução subsequente do fluxo sistólico e dos gradientes transvalvulares. Os trabalhos iniciais de Hachicha *et al.* (7) e de Lancellotti *et al.* (45) sugerem que os doentes com EA grave possam evoluir também para uma forma fenotípica diferente. Desta forma a EA-pLFLG representa uma fase muito avançada de doença valvular aórtica, à custa de uma

marcada fibrose intersticial do ventrículo esquerdo, uma redução do tamanho da cavidade, e um aumento da rigidez vascular sistémica. Tais alterações condicionam uma redução do fluxo sistólico com uma consequente diminuição dos gradientes e da abertura valvular aórtica. Como descrito previamente, o facto dos doentes com EA-*pLFLG* apresentarem um pior prognóstico quando comparados com os doentes com EA grave clássica (alto gradiente), corrobora este modelo.

Dados recentes apontam, no entanto, para uma evolução diferente da doença – **Modelo B** (Fig.8). Maes *et al.* (19) sugerem que os doentes com EA-*pLFLG* representam um estadio intermédio na progressão para uma forma de EA grave com gradientes elevados. O prognóstico dos doentes com EA-*pLFLG* assemelha-se aos doentes com EA moderada e é melhor do que nas formas graves (com alto gradiente) da EA. Para além disso, os doentes com EA grave evoluem, na ausência de um tratamento de substituição valvular, para um fenótipo de baixo fluxo, baixo gradiente, e não para uma forma paradoxal. De acordo com estes autores, provavelmente o conceito de EA-*pLFLG* terá origem nas imprecisões da equação de continuidade para o cálculo da AVA discutidas acima.

## **12. Tratamento**

Como já foi discutido, a EA-*pLFLG* não pode ser vista como uma doença isolada da válvula aórtica, mas antes uma doença vascular sistémica envolvendo um processo de atero e de arterioesclerose. Para além disso, as manifestações clínicas na EA dependem também da remodelagem ventricular e de uma boa performance ventricular esquerda (7). O tratamento deve então ser dirigido a todos esses factores (7).

### **12.1. Componente vascular**

Quanto ao componente vascular, de um ponto de vista clínico, será importante otimizar a TA (7,48) e assim melhorar a rigidez vascular sistêmica. O tratamento anti-hipertensor diminui a pós-carga, reduz as pressões de enchimento do VE, bem como diminui a pressão a nível das artérias pulmonares (48). Importa salientar, que o tratamento da HTA em doentes com CAS reduzida é dificultado (7,22). Para além disso, como já foi abordado, a TA pode estar pseudonormalizada dado o estado de baixo fluxo (7).

De acordo com as recomendações europeias e americanas (1,3), não há preferência por uma ou outra classe de fármacos anti-hipertensores nos doentes com EA. Ainda assim, nos doentes com EA-*pLFLG* é necessário cuidado com o uso de diuréticos, pela redução importante da pré-carga, que pode gerar ainda maior redução do volume sistólico. O uso de fármacos vasodilatadores arteriais aparentemente não tem contra-indicação neste grupo de doentes. Esse conceito provém, no entanto, de um estudo em contexto agudo, com o uso de um fármaco por via endovenosa, o nitroprussiato de sódio. Assim, Eleid *et al.* (48), num estudo prospetivo de 24 doentes, demonstraram que a utilização do nitroprussiato de sódio resultou na diminuição da pós-carga global do VE em doentes com EA-*pLFLG*, sem efeitos secundários significativos, e portanto de uma forma segura.

### **12.2. Componente valvular**

Quanto ao componente valvular, a apresentação paradoxal de uma EA grave com baixo fluxo, baixo gradiente e uma FEVE preservada, pode ser indicativa de um estadio de doença mais avançado com pior prognóstico (7,40,46). Tendo em vista esse aspeto, na presença de sintomatologia típica (insuficiência cardíaca, angina, síncope e dispneia) e ausência de contra-indicações, os doentes devem ser submetidos a

substituição valvular aórtica cirúrgica (SVAC) (7,12,40,46,49). De acordo com as recomendações Europeias e Americanas (1,3), para casos sintomáticos confirmados de EA grave, com baixo fluxo e baixo gradiente apesar de FEVE preservada, a SVAC é uma indicação de classe IIa. No entanto, foi constatado que os doentes com EA-*pLFLG* são menos vezes referenciados para cirurgia (7,8,12,18). Tal acontece quer pela subestimação da gravidade da EA pelos métodos de avaliação rotineiramente utilizados (velocidade de ejeção do VE, GM e área valvular), quer pela presença de uma sintomatologia mais insidiosa e, portanto, menos reportada (8,12,40).

### 12.2.1. SVAC

Nos doentes com EA-*pLFLG*, a SVAC mostrou ser superior ao tratamento médico, bem como melhorou o prognóstico. Tal é corroborado por diversos autores, assim:

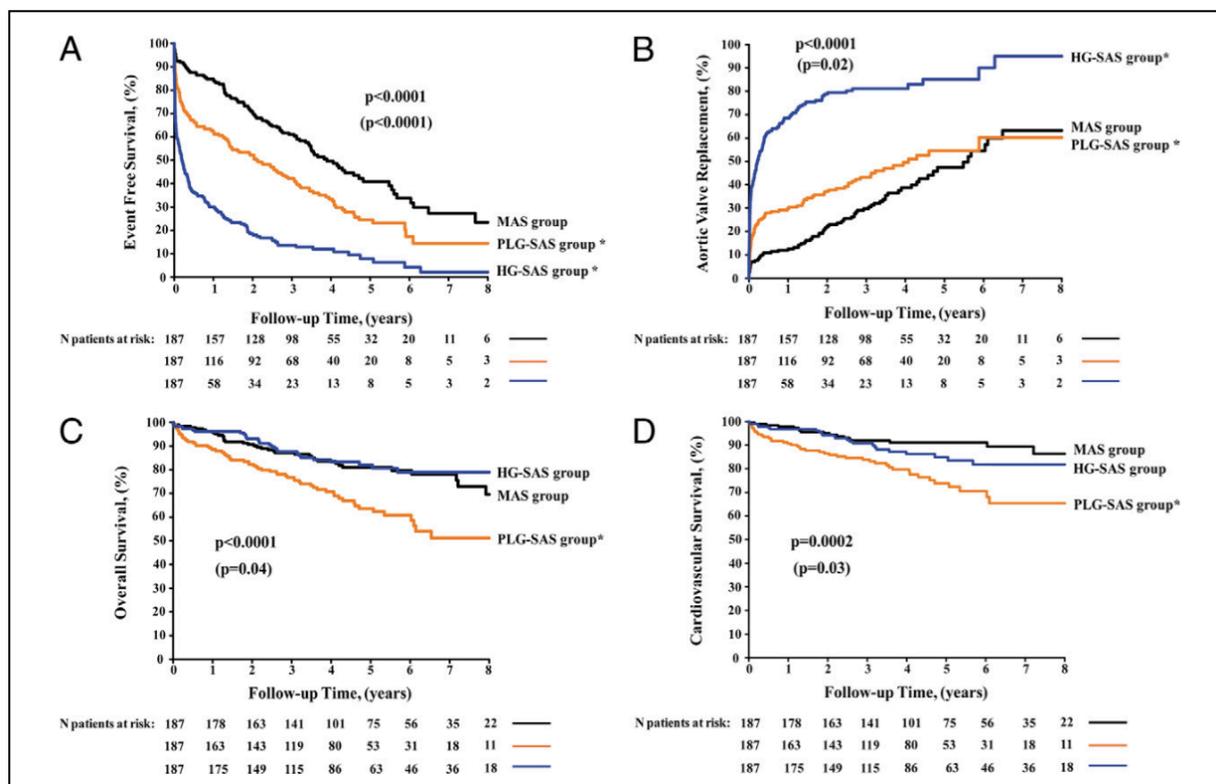
- Hachicha *et al.* (7) num estudo retrospectivo de 512 doentes consecutivos com EA grave e FEVE preservada, observaram que os doentes com baixo fluxo (EA-*pLFLG*) tratados medicamente tiveram pior prognóstico a 3 anos do que aqueles tratados cirurgicamente (58% versus 93%,  $p<0,01$ );
- Clavel *et al.* (8) demonstraram, num estudo retrospectivo de 1589 doentes com EA moderada a grave e FEVE > 50%, que a SVAC foi um preditor independente de sobrevida, no grupo com EA-*pLFLG*. Nesse estudo, foi efetuada uma análise de sobrevida combinada de eventos (SVAC ou morte), só SVAC, sobrevida global e sobrevida cardiovascular pelo método de *Kaplan-Meier* (Fig.9). Nesta análise é possível observar que, em **A**, a sobrevida livre de eventos a 1 e a 5 anos de seguimento foi de 63% e 24%, respetivamente para EA-*pLFLG*, versus 30% e 9%, para a EA grave e alto gradiente, e 85% e 41% para a EA moderada ( $p<0,0001$ ) (8). Em **B**, é possível constatar que o grupo de doentes com EA-*pLFLG* foi menos referenciado para

SVAC, comparativamente com os doentes com EA grave e alto gradiente. No entanto, foram submetidos a SVAC mais frequentemente que os doentes com EA moderada (8). Quanto à sobrevida global e cardiovascular, observada em **C** e **D**, esta foi mais reduzida para os doentes com EA-*pLFLG*, comparativamente aos doentes com EA grave de alto gradiente e EA moderada (8).

- Mohty *et al.* (12) num estudo observacional de 768 doentes com EA grave e FEVE > 50% divididos em 4 grupos consoante o GM (< vs.  $\geq 40$  mmHg e o VSI < vs.  $\geq 35$  mL/m<sup>2</sup>), descreveram que os doentes com baixo fluxo e baixo gradiente (EA-*pLFLG*) apresentaram melhor sobrevida a longo prazo quando submetidos a SVAC, em comparação com os doentes que permanecem em tratamento médico;
- Ozkan *et al.* (49) demonstraram, num estudo prospetivo de 260 doentes com EA grave sintomática, GM < 40 mmHg e FEVE  $\geq 50\%$ , que a SVAC está associada a um prognóstico mais favorável, sendo que os doentes tratados medicamente tiveram uma mortalidade duas vezes superior aos submetidos a SVAC;
- Eleid *et al.* (14) num estudo observacional de 1704 doentes consecutivos com EA grave e FEVE preservada divididos em 4 grupos consoante o VSI e o GM, demonstraram que a SVAC foi associada a uma redução da mortalidade no grupo de doentes com baixo fluxo e baixo gradiente.

No entanto, Maes *et al.* (19), num estudo prospetivo de 349 doentes com EA grave e FEVE preservada, demonstraram que a sobrevida sem tratamento cirúrgico (SVAC) foi superior nos doentes com EA-*pLFLG*, comparativamente aos doentes com EA grave clássica de alto gradiente. Apesar disso, quando submetidos a SVAC, todos os

grupos de doentes demonstraram melhoria significativa da sobrevida (19). No mesmo estudo (19), referem ainda, que a sobrevida em doentes com EA-*pLFLG* melhora com SVAC, comparativamente com o tratamento médico.



**Figura 9** - Análise *Kaplan-Meier* combinada de eventos, SVAC, sobrevida global e sobrevida cardiovascular [Clavel *et al.* (8)].

Importa referir, contudo, que a mortalidade operatória dos doentes com EA-*pLFLG* é superior quando comparada com os doentes com EA grave de alto gradiente (12). As causas prováveis para esse aumento de mortalidade prendem-se com a idade mais avançada, maior multimorbilidade cardiovascular e não cardiovascular, e, como explicado previamente, a um possível estadio mais avançado de doença (12). Para além disso, os doentes com EA-*pLFLG* são mais susceptíveis a um *mismatch* entre o doente e a prótese (PPM) ( $AVA_i \leq 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ) (50). De acordo com uma análise retrospectiva de Mohty *et al.* (50), o PPM ocorreu em 56% dos doentes com EA-*pLFLG* submetidos a SVAC. No mesmo estudo (50), a sobrevida a 10 anos foi

significativamente reduzida nos doentes com EA-*pLFLG* e PPM, comparativamente com os doentes com EA-*pLFLG* sem PPM. Sendo reconhecido o aumento do risco de morbi-mortalidade associado a este *mismatch* após SVAC (50).

### 12.2.2. SVAP

Nos doentes que não apresentam condições (contra-indicação ou alto risco cirúrgico) para serem submetidos a SVAC, a substituição valvular aórtica percutânea (SVAP) parece ser uma alternativa (1). A SVAP demonstrou melhores resultados em termos prognósticos e de sobrevida a longo prazo comparativamente ao tratamento médico, obtendo resultados nos doentes com EA-*pLFLG* comparáveis aos doentes com EA grave clássica, como mostram os seguintes estudos:

- O'Sullivan *et al.* (17), num estudo retrospectivo de 354 doentes com EA grave submetidos a SVAP, demonstraram que a SVAP em doentes com EA-*pLFLG* tem taxas de mortalidade comparáveis às da EA grave clássica;
- Herrman *et al.* (46), no estudo PARTNER de 971 doentes aleatorizados com EA grave, demonstraram que nos doentes com EA-*pLFLG* a SVAP apresentou uma redução da mortalidade comparativamente ao tratamento médico, de 73% para 43% ( $p=0,004$ ), em doentes inoperáveis.
- Lauten *et al.* (51) num estudo prospetivo de 3077 doentes consecutivos do registo GARY submetidos a SVAP, demonstraram que o resultado clínico entre os doentes com EA-*pLFLG* e EA grave clássica é comparável, não havendo diferença significativa entre estes dois grupos de doentes quanto à mortalidade 1 ano após o procedimento.

A decisão de optar pelo SVAP nos doentes com EA-*pLFLG* depende de um grupo de trabalho multidisciplinar (vulgarmente denominado de *Heart Team*), que define

localmente e caso a acaso, as indicações e contraindicações para a substituição valvular aórtica (1). No entanto, Herrman *et al.* (46) no estudo PARTNER de 971 doentes aleatorizados com EA grave divididos em dois coortes (A: doentes de alto risco; B: doentes inoperáveis), não registaram diferença significativa na mortalidade em doentes de alto risco entre SVAC e SVAP (39% vs. 38,3%,  $p=0,69$ ), mantendo em aberto a discussão sobre qual o melhor método terapêutico nos doentes com EA-*pLFLG*.

De uma forma resumida, a literatura parece relativamente unânime quanto à necessidade de uma substituição valvular aórtica (cirúrgica ou percutânea), num doente sintomático com EA-*pLFLG* (1). Tal como foi desenvolvido acima, ambas as opções demonstraram uma melhoria do prognóstico, da sobrevida e do resultado clínico em doentes com EA-*pLFLG*, comparativamente com o tratamento médico. A decisão do método terapêutico final dependerá da avaliação do risco cirúrgico do doente(1).

### 13. Discussão

Apesar de ser uma entidade descrita na literatura desde 2007, a EA-*pLFLG* tem suscitado várias questões. Desde logo a problemática do diagnóstico. A inconsistência dos resultados relativamente à avaliação das velocidades, gradientes e área valvular pode representar um entrave à correta avaliação não invasiva da EA. Assim, é reconhecida a importância de novos métodos não invasivos, dos quais se destacam o estudo do componente vascular, a avaliação da área valvular aórtica e do TSVE pelos métodos tri-dimensionais, e a avaliação do score de cálcio na válvula aórtica.

Apesar de existirem dúvidas sobre a história natural da doença, é curioso que a maior parte dos estudos assinalados apontem para um melhor prognóstico dos doentes com EA-*pLFLG* quando submetidos a um tratamento de substituição valvular quando comparados com o tratamento médico. É portanto reconhecido nos documentos orientadores europeu e americano, que a EA-*pLFLG* represente uma indicação classe IIa (embora com nível de evidência C) para substituição valvular aórtica, na presença de sintomas. No entanto, importa recordar as limitações associadas aos estudos que avaliam o impacto prognóstico da substituição valvular no doentes com EA-*pLFLG* e que estão sumariados na Tabela 3. Ou seja, há problemas com a seleção dos doentes, com o desenho (único centro, análises retrospectivas, falta de aleatorização) e com a existência de variáveis de confundimento.

Por último, recordamos a questão previamente analisada e que permanece sem uma resposta consensual na literatura atual: será a EA-*pLFLG* uma entidade clínica nova, ou será na verdade o resultado de uma inconsistência na avaliação ecocardiográfica.

## **14. Agradecimentos**

Ao Professor Doutor Lino Gonçalves, meu orientador, pela oportunidade única de poder elaborar esta tese;

Ao Dr. Rogério Teixeira, meu co-orientador, por todo o seu apoio, a sua ajuda, pela referência que é para mim, pelo seu conhecimento e ensinamento e, sobretudo, por me mostrar que podemos ser sempre melhores;

À Dra. Maria João Vieira pela sua preciosa ajuda na elaboração desta tese;

Aos meus pais, por todo o seu apoio e por acreditarem sempre em mim, em especial à minha mãe pela sua incansável dedicação e compreensão;

Ao Luís, pelo seu exemplo, pelo carinho e pela paciência;

Aos meus amigos, por serem uma segunda família.

## 15. Referências bibliográficas

1. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(19):2451–96.
2. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8:162–72.
3. Nishimura R a, Otto CM, Bonow RO, Carabello B a, Erwin JP, Guyton R a, et al. 2014 AHA/ACC Guideline 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. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jun 10;63(22):e57–185.
4. Carabello B a., Green LH, Grossman W, Cohn LH, Koster JK, Collins JJ. Hemodynamic determinants of prognosis of aortic valve replacement in critical aortic stenosis and advanced congestive heart failure. *Circulation*. 1980 Jul 1;62(1):42–8.
5. Clavel M-A, Pibarot P, Dumesnil JG. Paradoxical low flow aortic valve stenosis: incidence, evaluation, and clinical significance. *Curr Cardiol Rep*. 2014 Jan;16(1):431.
6. Pibarot P, Dumesnil JG. Low-flow, low-gradient aortic stenosis with normal and depressed left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. Elsevier Inc.; 2012 Nov 6;60(19):1845–53.
7. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation*. 2007 Jun 5 ;115(22):2856–64.
8. Clavel M-A, Dumesnil JG, Capoulade R, Mathieu P, Sénéchal M, Pibarot P. Outcome of patients with aortic stenosis, small valve area, and low-flow, low-gradient despite preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. Elsevier Inc.; 2012 Oct 2;60(14):1259–67.
9. Herrmann S, Störk S, Niemann M, Lange V, Strotmann JM, Frantz S, et al. Low-gradient aortic valve stenosis myocardial fibrosis and its influence on function and outcome. *J Am Coll Cardiol*. Elsevier Inc.; 2011 Jul 19 ;58(4):402–12.
10. Lee S-P, Kim Y-J, Kim J-H, Park K, Kim K-H, Kim H-K, et al. Deterioration of myocardial function in paradoxical low-flow severe aortic stenosis: two-dimensional strain analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. Elsevier Inc; 2011 Sep;24(9):976–83.

11. Pibarot P, Dumesnil JG. Paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis: new evidence, more questions. *Circulation*. 2013 Oct 15;128(16):1729–32.
12. Mohty D, Magne J, Deltreuil M, Aboyans V, Echahidi N, Cassat C, et al. Outcome and impact of surgery in paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction: a cardiac catheterization study. *Circulation*. 2013 Sep 10;128(11 Suppl 1):S235–42.
13. Dumesnil JG, Pibarot P. Low-flow, low-gradient severe aortic stenosis in patients with normal ejection fraction. *Curr Opin Cardiol*. 2013 Sep 2014;28(5):524–30.
14. Eleid MF, Sorajja P, Michelena HI, Malouf JF, Scott CG, Pellikka P a. Flow-gradient patterns in severe aortic stenosis with preserved ejection fraction: Clinical characteristics and predictors of survival. *Circulation*. 2013;128:1781–9.
15. Ozkan A. Low gradient “severe” aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2012 Mar;2(1):19–27.
16. Kusunose K, Goodman a., Parikh R, Barr T, Agarwal S, Popovic ZB, et al. Incremental Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain in Patients With Aortic Stenosis and Preserved Ejection Fraction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:938–45.
17. O’Sullivan CJ, Stortecky S, Heg D, Pilgrim T, Hosek N, Buellesfeld L, et al. Clinical outcomes of patients with low-flow, low-gradient, severe aortic stenosis and either preserved or reduced ejection fraction undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 2013 Nov;34(44):3437–50.
18. Barboza J, Krishnan N, Ananthasubramaniam K. Clinical challenges in accurate assessment of severe aortic stenosis with a special focus on low-gradient aortic stenosis and normal ejection fraction. *Cardiol Rev*. 2011;19(5):239–45.
19. Maes F, Boulif J, Piérard S, De Meester C, Melchior J, Gerber B, et al. Natural history of paradoxical low-gradient severe aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:714–22.
20. Pibarot P, Dumesnil JG. Paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis adding new pieces to the puzzle. *J Am Coll Cardiol*. Elsevier Inc.; 2011 Jul 19;58(4):413–5.
21. Cramariuc D, Cioffi G, Rieck ÅE, Devereux RB, Staal EM, Ray S, et al. Low-Flow Aortic Stenosis in Asymptomatic Patients. Valvular-Arterial Impedance and Systolic Function From the SEAS Substudy. *JACC Cardiovasc Imaging*. American College of Cardiology Foundation; 2009;2(4):390–9.

22. Dumesnil JG, Pibarot P, Carabello B. Paradoxical low flow and/or low gradient severe aortic stenosis despite preserved left ventricular ejection fraction: implications for diagnosis and treatment. *Eur Heart J.* 2010 Feb;31(3):281–9.
23. Pagé A, Dumesnil JG, Clavel MA, Chan KL, Teo KK, Tam JW, et al. Metabolic Syndrome Is Associated With More Pronounced Impairment of Left Ventricle Geometry and Function in Patients With Calcific Aortic Stenosis. A Substudy of the ASTRONOMER (Aortic Stenosis Progression Observation Measuring Effects of Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol.* Elsevier Inc.; 2010;55(17):1867–74.
24. Capoulade R, Clavel MA, Dumesnil JG, Chan KL, Teo KK, Tam JW, et al. Insulin resistance and LVH progression in patients with calcific aortic stenosis: A substudy of the ASTRONOMER trial. *JACC Cardiovasc Imaging.* Elsevier Inc.; 2013;6(2):165–74.
25. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009 Jan;22(1):1–23; quiz 101–2.
26. Doddamani S, Grushko MJ, Makaryus AN, Jain VR, Bello R, Friedman M a., et al. Demonstration of left ventricular outflow tract eccentricity by 64-slice multi-detector CT. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2009;25:175–81.
27. Doddamani S, Bello R, Friedman M a., Banerjee A, Bowers JH, Kim B, et al. Demonstration of left ventricular outflow tract eccentricity by real time 3D echocardiography: Implications for the determination of aortic valve area. *Echocardiography.* 2007;24:860–6.
28. Gutiérrez-Chico JL, Zamorano JL, Prieto-Moriche E, Hernández-Antolín RA, Bravo-Amaro M, Pérez De Isla L, et al. Real-time three-dimensional echocardiography in aortic stenosis: A novel, simple, and reliable method to improve accuracy in area calculation. *Eur Heart J.* 2008;29:1296–306.
29. Clavel M-A, Ennezat PV, Maréchaux S, Dumesnil JG, Capoulade R, Hachicha Z, et al. Stress echocardiography to assess stenosis severity and predict outcome in patients with paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis and preserved LVEF. *JACC Cardiovasc Imaging.* Elsevier Inc.; 2013 Feb;6(2):175–83.
30. Pibarot P, Dumesnil JG. Improving assessment of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* Elsevier Inc.; 2012 Jul 17;60(3):169–80.
31. Hachicha Z, Dumesnil JG, Pibarot P. Usefulness of the Valvuloarterial Impedance to Predict Adverse Outcome in Asymptomatic Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* Elsevier Inc.; 2009;54(11):1003–11.
32. Maréchaux S, Carpentier É, Six-Carpentier M, Asseman P, LeJemtel TH, Jude B, et al. Impact of valvuloarterial impedance on left ventricular longitudinal

- deformation in patients with aortic valve stenosis and preserved ejection fraction. *Arch Cardiovasc Dis.* 2010;103:227–35.
33. Levy F, Luc Monin J, Rusinaru D, Petit-Eisenmann H, Lelguen C, Chauvel C, et al. Valvuloarterial impedance does not improve risk stratification in low-ejection fraction, low-gradient aortic stenosis: Results from a multicentre study. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12:358–63.
  34. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, et al. Assessment of Myocardial Mechanics Using Speckle Tracking Echocardiography: Fundamentals and Clinical Applications. *J Am Soc Echocardiogr.* Elsevier Inc; 2010;23(4):351–69.
  35. Lancellotti P, Donal E, Magne J, Moonen M, O'Connor K, Daubert J-C, et al. Risk stratification in asymptomatic moderate to severe aortic stenosis: the importance of the valvular, arterial and ventricular interplay. *Heart.* 2010;96:1364–71.
  36. Weidemann F, Herrmann S, Störk S, Niemann M, Frantz S, Lange V, et al. Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Circulation.* 2009;120:577–84.
  37. Ben-Dor I, Minha S, Barbash IM, Aly O, Dvir D, Deksis T, et al. Correlation of brain natriuretic peptide levels in patients with severe aortic stenosis undergoing operative valve replacement or percutaneous transcatheter intervention with clinical, echocardiographic, and hemodynamic factors and prognosis. *Am J Cardiol.* Elsevier Inc.; 2013;112(4):574–9.
  38. Cuffe C, Serfaty J-M, Cimadevilla C, Laissy J-P, Himbert D, Tubach F, et al. Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. *Hear.* 2011 May 1;97 (9 ):721–6.
  39. Messika-Zeitoun D, Aubry MC, Detaint D, Bielak LF, Peyser P a., Sheedy PF, et al. Evaluation and clinical implications of aortic valve calcification measured by electron-beam computed tomography. *Circulation.* 2004;110:356–62.
  40. Clavel M-A, Côté N, Mathieu P, Dumesnil JG, Audet A, Pépin A, et al. Paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis despite preserved left ventricular ejection fraction: new insights from weights of operatively excised aortic valves. *Eur Heart J.* 2014 Oct 7;35(38):2655–62.
  41. Bahlmann E, Gerds E, Cramariuc D, Gohlke-Baerwolf C, Nienaber C a., Wachtell K, et al. Prognostic value of energy loss index in asymptomatic aortic stenosis. *Circulation.* 2013;127:1149–56.
  42. Teixeira R, Moreira N, Baptista R, Barbosa A, Martins R, Castro G, et al. Circumferential ascending aortic strain and aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14:631–41.

43. Piestrzeniewicz K, Łuczak K, Maciejewski M, Jaszewski R, Drożdż J. Clinical outcome , echocardiographic assessment , neurohormonal and collagen turnover markers in low-flow severe aortic stenosis with high transvalvular gradient. :19–26.
44. Pibarot P, Dumesnil JG. Assessment of aortic stenosis severity: when the gradient does not fit with the valve area. *Heart*. 2010;96:1431–3.
45. Lancellotti P, Magne J, Donal E, Davin L, O'Connor K, Rosca M, et al. Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis: insights from the new proposed aortic stenosis grading classification. *J Am Coll Cardiol*. Elsevier Inc.; 2012 Jan 17;59(3):235–43.
46. Herrmann HC, Pibarot P, Hueter I, Gertz ZM, Stewart WJ, Kapadia S, et al. Predictors of mortality and outcomes of therapy in low-flow severe aortic stenosis: a Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER) trial analysis. *Circulation*. 2013 Jun 11;127(23):2316–26.
47. Jander N, Minners J, Holme I, Gerds E, Boman K, Brudi P, et al. Outcome of patients with low-gradient severe aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation*. 2011;123:887–95.
48. Eleid MF, Nishimura R a, Sorajja P, Borlaug B a. Systemic hypertension in low-gradient severe aortic stenosis with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2013 Sep 17;128(12):1349–53.
49. Ozkan A, Hachamovitch R, Kapadia SR, Tuzcu EM, Marwick TH. Impact of aortic valve replacement on outcome of symptomatic patients with severe aortic stenosis with low gradient and preserved left ventricular ejection fraction. *Circulation*. 2013 Aug 6;128(6):622–31.
50. Mohty D, Boulogne C, Magne J, Pibarot P, Echahidi N, Cornu E, et al. Prevalence and long-term outcome of aortic prosthesis-patient mismatch in patients with paradoxical low-flow severe aortic stenosis. *Circulation*. 2014 Sep 9;130(11 Suppl 1):S25–31.
51. Lauten A, Figulla R, Köttins J, Beckmann A, Veit C, Böhm M, et al. TAVI for low-flow , low-gradient severe aortic stenosis with preserved or reduced ejection fraction : a subgroup analysis from the German Aortic Valve Registry ( GARY ). *EuroIntervention*. 2014;2(10):850–9.
52. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle R-P, Neumann F-J, Jander N. Inconsistent grading of aortic valve stenosis by current guidelines: haemodynamic studies in patients with apparently normal left ventricular function. *Heart*. 2010;96:1463–8.
53. Michelena HI, Margaryan E, Miller F a, Eleid M, Maalouf J, Suri R, et al. Inconsistent echocardiographic grading of aortic stenosis: is the left ventricular outflow tract important? *Heart*. 2013;99(13):921–31.

54. Lauten J, Rost C, Breithardt O a, Seligmann C, Klinghammer L, Daniel WG, et al. Invasive hemodynamic characteristics of low gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. Elsevier Inc.; 2013 Apr 30;61(17):1799–808.
55. Jander N, Hochholzer W, Kaufmann B a, Bahlmann E, Gerds E, Boman K, et al. Velocity ratio predicts outcomes in patients with low gradient severe aortic stenosis and preserved EF. *Heart*. 2014 Dec 15;100(24):1946–53.

## **Anexos**

**Tabela 1: Avaliação da qualidade dos estudos analisados para a revisão sobre EA-pLFLG.**

<b>Estudo</b>	<b>Seleção</b>	<b>Desenho</b>	<b>Variáveis confundimento</b>	<b>“Blinding”</b>	<b>Metodologia</b>	<b>“Withdrawals Drop-Outs”</b>	<b>Avaliação Global</b>
<b>Hachicha, 2007 (7)</b>	Fraco	Moderado	Forte	Moderado	Forte	Forte	<b>Moderado</b>
<b>Lee, 2011 (10)</b>	Forte	Moderado	Forte	Moderado	Forte	Moderado	<b>Moderado</b>
<b>Jander 2011 (47)</b>	Forte	Moderado	Forte	Forte	Forte	Moderado	<b>Forte</b>
<b>Clavel, 2012 (8)</b>	Fraco	Moderado	Forte	Moderado	Forte	Moderado	<b>Moderado</b>
<b>Mohty, 2013 (12)</b>	Fraco	Moderado	Forte	Moderado	Forte	Forte	<b>Moderado</b>
<b>O’Sullivan, 2013 (17)</b>	Forte	Moderado	Forte	Moderado	Forte	Forte	<b>Forte</b>
<b>Eleid, 2013 (48)</b>	Fraco	Moderado	Forte	Moderado	Forte	Forte	<b>Moderado</b>
<b>Herman, 2013 (46)</b>	Fraco	Moderado	Forte	Forte	Forte	Forte	<b>Moderado</b>
<b>Ozkan, 2013 (49)</b>	Fraco	Moderado	Forte	Moderado	Forte	Forte	<b>Moderado</b>
<b>Eleid, 2013 (14)</b>	Fraco	Moderado	Forte	Moderado	Forte	Forte	<b>Moderado</b>
<b>Mohty 2014 (50)</b>	Fraco	Moderado	Forte	Moderado	Forte	Moderado	<b>Moderado</b>
<b>Clavel, 2014 (40)</b>	Fraco	Moderado	Forte	Moderado	Forte	Moderado	<b>Moderado</b>
<b>Maes, 2014 (19)</b>	Fraco	Moderado	Forte	Moderado	Forte	Forte	<b>Moderado</b>
<b>Lauten 2014 (51)</b>	Forte	Moderado	Forte	Forte	Forte	Moderado	<b>Forte</b>

**Tabela 2: Avaliação diagnóstica da EA-pLFLG**

Avaliação	Parâmetro	Critério de gravidade	Conceito	Vantagens	Desvantagens
<b>Hemodinâmica</b>	Velocidade de pico de ejeção aórtica (VPEA)	$> 4\text{m/s}$	Velocidade sistólica medida diretamente através da válvula estenosada. Velocidade aumenta com o aumento da gravidade da estenose.	Fácil realização; medição direta; baixa variabilidade inter/intra observador; alta especificidade.	Dependente do fluxo; subestima a gravidade da estenose em estados de baixo fluxo; HTA pode comprometer a fiabilidade.
	Gradiente médio transvalvular VE/Ao (GM)	$> 40 \text{ mmHg}$	Gradiente de pressão medido através da equação de Bernoulli e entra em linha de conta com a VPEA.	Fácil realização; baixa variabilidade inter/intra observador.	Dependente do fluxo; dependente da velocidade de ejeção; subestima a gravidade em caso de baixo fluxo.
	Área valvular (AVA)	$\leq 1 \text{ cm}^2$	Calculada pela equação de continuidade que deriva dos princípios de conservação de massa.	Menos dependente do fluxo; mede área orifical efetiva.	Medida indireta da AVA, sujeita a erros; não mede a área anatómica; parte do princípio que o TSVE é sempre circular.

<b>Carga vascular</b>	Hipertensão arterial (HTA)	> 140/90 mmHg	Medida por esfigmomanómetro, periférico, a nível da artéria braquial	Fácil realização.	Pode interferir com a avaliação da EA, doente deve estar em normotensão; doentes podem estar pseudonormalizados.
	<i>Compliance</i> arterial sistémica (CAS)	$\leq 0,6 \text{ ml/mmHg/m}^2$	Índice de elasticidade de grandes artérias.	Fácil medição por ecocardiografia com Doppler, pode auxiliar na avaliação da EA em doentes com TA pseudonormalizada.	Suscetível a erros de medição.
	Resistência vascular periférica (RVP)	$> 2000 \text{ dyn.s/cm}^5$	Resistência da vasculatura periférica ao fluxo de sangue.	Fácil medição por ecocardiografia com Doppler, pode auxiliar na avaliação da EA em doentes com TA pseudonormalizada	Suscetível a erros de medição.
<b>Carga hemodinâmica</b>	Impedância valvuloarterial ( $Z_{VA}$ )	$> 3,5 \text{ mmHg/ml/m}^2$	Corresponde ao custo em mmHg por cada ml de sangue	Pode ser medida por ecocardiografia com Doppler;	O resultado final não diferencia o componente

<p><b>global do VE</b></p>	<p>indexado à SC ejetado pelo VE; tem valor prognóstico valvular do vascular; pode avaliar de forma simples e não importante; bom marcador de sobre-estimar a pós-carga invasiva a dupla carga disfunção miocárdica. ventricular em doentes com hemodinâmica (vascular e aortas de pequenas valvular) sobre o VE. dimensões; é muito dependente da TA na altura da avaliação.</p>
<p><b>Função intrínseca do VE</b></p>	<p>Fração de ejeção do VE &lt; 50% (FEVE)</p> <p>Utilizada como equivalente da Largamente utilizada e validada. Suscetível a erros de contratilidade miocárdica. medição; não é indicador preciso de contratilidade; influenciada pela pré pós-carga ventricular e pela geometria ventricular.</p>
<p>Deformação longitudinal global (DLG)</p>	<p>&lt; -15%</p> <p>Avaliação da função Apenas dependente da idade e O valor de corte necessita validação. miocárdica, baseado na da <math>Z_{VA}</math>; menos influenciado pela metodologia de <i>speckle</i>- geometria do VE; facilmente <i>tracking</i> de 2 dimensões. reproduzível e de fácil</p>

				aplicabilidade.	
<b>Dano miocárdico</b>	Fibrose miocárdica	-	Fibras miocárdicas sujeitas a dano celular e morte por apoptose; avaliado por RMC.	Pode predizer mau prognóstico pós-tratamento de substituição valvular.	Alto custo, pouca disponibilidade.
	BNP	> 500 pg/ml	BNP tem ação vasodilatadora e natriurética cuja liberação é diretamente proporcional ao <i>stress</i> nas paredes ventriculares.	Fácil realização; baixos custos; boa relação com dano miocárdico; pode predizer mau prognóstico;	Valor de corte necessita validação; não são específicos da EA; influenciado pela idade e género.
<b>Novos Métodos</b>	Calcificação valvular aórtica - <i>Score</i> de cálcio	> 1000 AU	Método de avaliação do grau de calcificação valvular por TC multicorte	Análise mais precisa e quantitativa do grau de calcificação; não é influenciado por características hemodinâmicas.	Exposição à radiação ionizante não permite o seu uso em <i>follow-up</i> de curtos espaços de tempo.
	Índice de perda de energia (IPE)	< 0,6 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	Ajustamento da AVA ao fenómeno de recuperação da pressão, tornando a AVA	Pouco dependente do fluxo; boa correlação com prognóstico.	Suscetível a erros de medição; HTA pode influenciar medição, doente

medida por ecocardiografia deverá estar em  
semelhante àquela medida por normotensão.  
cateterização.

Deformação circunferencial da aorta ascendente (DCAA)	-	Avalia a deformação da aorta ascendente com a metodologia de <i>speckle-tracking</i> de 2 dimensões.	Pode ter utilidade no diagnóstico dos estados de baixo fluxo, superior à FEVE, à $Z_{VA}$ e à RVP.	Dependente do VSI e $Z_{VA}$ .
---	---	---	---	--------------------------------

**Legenda:** Ao= aorta; AVA= área valvular aórtica; BNP= *brain natriuretic peptide*; CAS= *compliance* arterial sistêmica; DCAA= deformação circunferencial da aorta ascendente; DLG= deformação longitudinal global; EA= estenose aórtica; FEVE= fração de ejeção do VE; GM= gradiente médio transvalvular VE/Ao; HTA= hipertensão arterial; IPE= índice de perda de energia; RMC= ressonância magnética cardíaca; RVP= resistência vascular periférica; SC= superfície corporal; TA= tensão arterial; TC= tomografia computadorizada; TSVE= trato de saída do VE; VE= ventrículo esquerdo; VSI= volume sistólico indexado; VPEA= velocidade de pico de ejeção aórtica;  $Z_{VA}$ =impedância valvuloarterial.

**Tabela 3: EA-pLFLG e medicina baseada na evidência**

Autores / Ano	Tipo de Estudo / Amostra	Principais conclusões
<b>Hachicha, 2007</b> (7)	Estudo retrospectivo de 512 doentes consecutivos com EA grave (AVA < 0,6 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ) e FEVE > 50%.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 35% dos doentes apresentavam um VSI &lt; 35 mL/m<sup>2</sup>.</li> <li>2. Os doentes com EA e baixo fluxo eram, mais frequentemente, do género feminino, tinham um VE de menores dimensões com remodelagem concêntrica, e uma FEVE mais reduzida. A Z<sub>VA</sub> era superior.</li> <li>3. Um VSI &lt; 35 mL/m<sup>2</sup> esteve associado a um pior prognóstico ao final de três anos (76% vs. 86%, p&lt;0,01).</li> <li>4. Os doentes com baixo fluxo tratados medicamente tiveram pior prognóstico que os tratados cirurgicamente, ao fim de 3 anos (58% vs. 93%, p=0,001).</li> </ol>
<b>Lee, 2011</b> (10)	Estudo comparativo prospetivo de 103 doentes com EA e FEVE > 50%, divididos em dois grupos: -87 doentes com EA de fluxo normal; -16 doentes com EA-pLFLG (VSI < 35mL/m <sup>2</sup> ).	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Os doentes com EA-pLFLG apresentavam SC maiores, menos HTA e maior probabilidade de terem FA.</li> <li>2. Os doentes com EA-pLFLG eram mais sintomáticos (p=0,02).</li> <li>3. A FEVE foi significativamente inferior no grupo com EA-pLFLG.</li> <li>4. Os doentes com EA-pLFLG tinham uma maior espessura do miocárdio, e uma maior probabilidade de uma remodelagem concêntrica do VE mais intensa.</li> <li>5. A AVA e AVAi foram significativamente menores no grupo EA-pLFLG.</li> <li>6. O DLG foi significativamente inferior no grupo com EA-pLFLG e a Z<sub>VA</sub> estava significativamente aumentada (p&lt;0,01 para ambos).</li> <li>7. O DLG mostrou correlação negativa com o VSI (r=-0,324, p=0,001), AVAi (r=-0,377, p&lt;0,001) e positiva com a Z<sub>VA</sub> (r=0,437, p&lt;0,001).</li> <li>8. Apenas a idade e a Z<sub>VA</sub> demonstraram ser determinantes significativos da DLG.</li> <li>9. Os doentes com EA-pLFLG tiveram mais eventos cardiovasculares comparados com os doentes com EA de fluxo normal (93,8% vs. 69,8%).</li> <li>10. Disfunção miocárdica subclínica pode ser mais proeminente em doentes com EA-pLFLG comparativamente com os doentes com fluxo normal.</li> </ol>
<b>Jander, 2011</b> (47)	Estudo prospetivo de 1525 doentes aleatorizados do estudo SEAS, com EA assintomática e FEVE	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. EA grave estava presente em 29% da população e EA moderada em 12%, 2% tinham EA grave com alto gradiente, 1% com AVA &gt; 1,0 cm<sup>2</sup> e alto gradiente e</li> </ol>

≥ 55%.

56% tinham EA com AVA > 1,5 cm<sup>2</sup>.

2. Os doentes com baixo gradiente eram mais velhos, com SC menores, mais frequentemente do género feminino e tinham TA sistólicas mais elevadas, comparativamente com os doentes com EA moderada.

3. Os doentes com EA grave e baixo gradiente tinham GM mais baixos e AVA mais pequenas do que doentes com EA moderada.

4. No final do 1 ano registaram-se poucos eventos relacionados com a válvula aórtica tanto em doentes com EA grave e baixo fluxo como em doentes com EA moderada (3,2% vs., 3,8%, p=0,71).

5. Quanto a eventos cardiovasculares major (4,8% vs. 4,3%, p=0,80) e a morte de causa cardíaca (1,1% vs. 0,5%, p=0,49) ao fim de 1 ano, não apresentaram diferença entre o grupo com EA grave e baixo gradiente e o grupo com EA moderada.

6. Quanto ao resultado clínico durante todo o tempo de estudo (45,8±14,1 meses) ocorreram eventos relacionados com a válvula aórtica em 48,5% dos doentes com EA grave e baixo gradiente versus 44,6% em doentes com EA moderada.

7. Os doentes com EA grave de baixo gradiente e baixo fluxo (VSI ≤ 35 mL/m<sup>2</sup>, n=223) tiveram eventos relacionados com a válvula aórtica comparáveis aos doentes nas mesmas condições mas com fluxo normal (46,2% vs. 50,9%, p=0,53).

8. No grupo de doentes com EA grave e baixo gradiente, as mortes de causa cardiovascular foram equiparáveis entre doentes submetidos a SVAC e aqueles tratados medicamente (6,0% vs. 9,1%, p=0,23).

9. Doentes com EA grave e baixo gradiente tiveram taxas de morte de causa cardiovascular semelhantes aos doentes com EA grave clássica (7,8% vs. 5,7%, p=0,65).

10. Progressão para EA grave clássica foi observada em 38% dos doentes com EA moderada e 41% dos doentes com EA grave de baixo gradiente.

11. Os doentes com EA grave clássica tiveram mais eventos relacionados com a válvula aórtica e eventos cardiovasculares major do que os doentes com EA grave e baixo gradiente ou do que os doentes com EA moderada (ambos p<0,01).

<p><b>Clavel, 2012 (8)</b></p>	<p>Estudo retrospectivo de 1589 doentes com EA moderada a grave e FEVE &gt; 50%, divididos em três grupos, equiparados:  -187 doentes com EA-<i>pLFLG</i> grave (AVA &lt; 1 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>; GM &lt; 40 mmHg, VSI &lt; 35 mL/m<sup>2</sup>, FEVE &lt; 50%)-(Grupo 1)  -187 doentes com EA grave (AVA ≤ 0,6 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>; GM &gt; 40 mmHg)-(Grupo 2)  -187 doentes com EA moderada (AVA &gt;0,6 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>)-(Grupo 3)</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Os doentes com EA-<i>pLFLG</i> eram mais velhos, mais frequentemente mulheres e tinham maior prevalência de doença coronária e HTA, maior Z<sub>VA</sub>, FC mais rápida, SC menor, FEVE menor e um volume telediastólico do VE menor.</li> <li>2. Os doentes com EA-<i>pLFLG</i> tiveram uma sobrevida (todas as causas e cardiovascular) menor a 1 e a 5 anos, do que os doentes com EA moderada ou EA grave.</li> <li>3. A substituição valvular aórtica foi um preditor de sobrevida em doentes com EA-<i>pLFLG</i> e EA grave, mas não em doentes com EA moderada.</li> <li>4. Os fatores independentemente associados a um aumento de morte (todas as causas) foram: idade avançada (p&lt;0,0001), tratamento conservador (p&lt;0,0001), FEVE diminuído (p=0,03) e pertencer ao grupo EA-<i>pLFLG</i> (p=0,02).</li> <li>5. O prognóstico dos doentes com EA-<i>pLFLG</i> foi pior do que aquele dos doentes com EA grave de alto gradiente ou moderada.</li> </ol>
<p><b>Mohty, 2013 (12)</b></p>	<p>Estudo observacional de 768 doentes com EA grave (AVA ≤ 1cm<sup>2</sup>) e FEVE &gt; 50%. Divididos em 4 grupos consoante GM (&lt; vs. ≥40 mmHg) e VSI (&lt; vs. ≥35 mL/m<sup>2</sup>):  -fluxo normal, alto gradiente (grupo NFHG);  -baixo fluxo, baixo gradiente (grupo LFLG);  -baixo fluxo, alto gradiente (grupo LFHG);  -fluxo normal, baixo gradiente (grupo NFLG).</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dos doentes avaliados, 58% eram homens, 89% sintomáticos, 50% hipertensos e 90,7% foram submetidos a SVAC.</li> <li>2. A prevalência dos doentes do grupo NFHG foi de 50%, do grupo LFLG de 13%, do grupo LFHG de 15% e do grupo NFLG de 22%.</li> <li>3. Os doentes do grupo LFLG eram significativamente mais velhos (p=0,002), com maiores taxas de FA (p&lt;0,0001), FC mais rápida (p&lt;0,0001), FEVE mais baixa (p=0,01) e uma tendência para taxas mais elevadas de doença coronária (p=0,07), comparativamente aos outros grupos.</li> <li>4. O grupo LFLG apresentou RVP e Z<sub>VA</sub> significativamente mais elevadas (ambas p&lt;0,01) do que nos outros grupos, mas uma CAS diminuída (p&lt;0,0001).</li> <li>5. A SVAC foi menos frequentemente efetuada no grupo LFLG, comparativamente com os outros grupos, 84% vs.: 94% (NFHG), 87% (NFLG) e 91% (LFHG), (p=0.003).</li> <li>6. A taxa de mortalidade operatória da SVAC tendeu a ser mais elevada no grupo LFLG (p=0,01).</li> <li>7. Sobrevida a 10 anos foi reduzida no grupo LFLG (32%) comparativamente com o grupo NFHG (66%), que teve o prognóstico mais favorável a 10 anos.</li> <li>8. Após ajuste para outros fatores de risco, a condição de baixo fluxo e baixo gradiente foi independentemente associada com sobrevida reduzida a longo</li> </ol>

		<p>prazo (p=0,002).</p> <p>9. Doentes do grupo LFLG demonstraram melhor sobrevida a longo prazo quando submetidos a SVAC do que a tratamento médico (p=0,007).</p> <p>10. A SVAC mostrou estar significativamente associada a melhor sobrevida no grupo LFLG (p=0,002)</p>
<b>O'Sullivan, 2013 (17)</b>	<p>Estudo retrospectivo de 354 doentes com EA grave (<math>AVA_i \leq 0,6 \text{ cm}^2</math> ou <math>GM &gt; 40\text{mmHg}</math>) submetidos a SVAP. Divididos em 4 grupos:</p> <p>-208 doentes com <math>GM &gt; 40\text{mmHg}</math> (grupo 1);</p> <p>-85 doentes com <math>AVA_i \leq 0,6\text{cm}^2</math>, <math>GM &lt; 40\text{mmHg}</math>, <math>VSI \leq 35\text{mL/m}^2</math> e <math>FEVE \geq 50\%</math> (grupo 2);</p> <p>-61 doentes com <math>AVA_i \leq 0,6\text{cm}^2</math>, <math>GM \leq 40\text{mmHg}</math> e <math>FEVE \leq 40\%</math> (grupo 3).</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Os doentes do grupo 2 tiveram <math>AVA_i</math> significativamente maiores, comparativamente com os outros grupos.</li> <li>Comparativamente ao grupo 1, os grupos 2 e 3 mostraram ter RVP mais elevadas (p=0,007) mas <math>Z_{VA}</math> mais baixas (p=0,027).</li> <li>A mortalidade (todas as causas e cardiovascular) a 30 dias não foi semelhante para os 3 grupos.</li> <li>Melhoria funcional pela classificação da NYHA a 1 ano ocorreu na maioria dos doentes de todos os grupos (p=0,09).</li> <li>Não foram observadas alterações significativas da mortalidade a 1 ano entre os três grupos (p=0,67).</li> </ol>
<b>Eleid, 2013 (48)</b>	<p>Estudo prospetivo comparativo de 24 doentes com EA grave (<math>AVA \leq 1\text{cm}^2</math> ou <math>AVA_i \leq 0,6\text{cm}^2/\text{m}^2</math>) de baixo fluxo (&lt; 40mmHg) e sintomáticos. Divididos em 2 grupos:</p> <p>-18 doentes com <math>FEVE (&gt; 50\%)</math> preservada (grupo 1);</p> <p>-6 doentes com <math>FEVE (\leq 50\%)</math> diminuída (grupo 2).</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Os doentes do grupo 1 eram mais velhos e a maioria hipertensos.</li> <li>No grupo 1, todos os doentes tinham hipertensão pulmonar, pressões de enchimento ventricular elevadas e VSI diminuído.</li> <li>Os doentes do grupo 1 demonstraram uma correlação estreita entre pressão aórtica sistólica e a pressão no VE no final da diástole (r=0,64, p&lt;0,001).</li> <li>Não foi encontrada correlação significativa, no grupo 1, entre a pressão aórtica sistólica e o GM (r=-0,18, p=0,29).</li> <li>Todas as avaliações da pós-carga ventricular esquerda melhoraram após nitroprussiato e.v. em ambos os grupos.</li> <li>O nitroprussiato e.v. diminuiu a pressão média aórtica, a pressão no VE no final da diástole e a pressão média da artéria pulmonar (p&lt;0,05).</li> <li>No grupo 1 o GM aumentou de 27 para 29 mmHg (p=0,02) após nitroprussiato e.v., e a AVA de 0,86 para 1,02 <math>\text{cm}^2</math> (p=0,003).</li> </ol>
<b>Herrman, 2013 (46)</b>	<p>Estudo clínico multicêntrico aleatorizado (PARTNER) de 971 doentes com EA grave (<math>AVA &lt; 0,8\text{cm}^2</math> ou <math>AVA_i &lt; 0,5\text{cm}^2/\text{m}^2</math> e <math>GM \geq 40\text{mmHg}</math> ou <math>VPEA \geq 4,0\text{m/s}</math>). Divididos em dois</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>55% dos doentes tinham baixo fluxo e 45% fluxo normal.</li> <li>45% dos doentes tinha baixo gradiente (<math>\leq 40\text{mmHg}</math>).</li> <li>23% dos doentes tinham baixo fluxo e FEVE diminuído (&lt; 50%).</li> <li>15% dos doentes tinham baixo fluxo, FEVE diminuído (&lt; 50%) e</li> </ol>

	<p>coortes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Coorte A- doentes de alto risco;</li> <li>- Coorte B- doentes inoperáveis.</li> </ul>	<p>GM&lt;40mmHg.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Os doentes com baixo fluxo tinham mais comorbidades, incluindo doença coronária, <i>pacemaker</i>, sintomas de insuficiência cardíaca, e pressões mais elevadas da artéria pulmonar, do que os doentes com fluxo normal.</li> <li>6. A mortalidade de todas as causas a 2 anos foi significativamente superior nos doentes com baixo fluxo comparativamente ao fluxo normal (47% vs. 34%, p&lt;0,0001).</li> <li>7. Tratamento cirúrgico ou percutâneo esteve associado a um aumento marcado da sobrevida a 1 e 2 anos. Comparado com tratamento médico que teve mortalidade a 2 anos de 76%, a mortalidade com SVAC ou SVAP variou dos 38% aos 46%.</li> <li>8. A diferença no coorte B entre tratamento médico e SVAP foi estatisticamente significativa, com melhor sobrevida a 2 anos para SVAP (p=0,0002).</li> <li>9. Não foi registada diferença significativa na sobrevida a 2 anos no coorte A entre SVAC e SVAP (p=0,47).</li> <li>10. Os doentes do coorte A com baixo fluxo tiveram mortalidade superior a 2 anos comparativamente aos doentes com fluxo normal, quer tivessem sido submetidos a SVAC (38% vs. 29%) ou SVAP (40% vs. 25%).</li> <li>11. Nos doentes do coorte B, aqueles com baixo fluxo apresentaram mortalidade superior do que os com fluxo normal, mas ambos melhoraram com SVAP (46% vs. 76% no baixo fluxo e 38% vs. 53% no fluxo normal, p&lt;0,001).</li> <li>12. Nos doentes com EA-<i>pLFLG</i>, houve uma redução da mortalidade com SVAP comparativamente ao tratamento médico (p&lt;0,001).</li> <li>13. Nos doentes com EA-<i>pLFLG</i>, SVAP reduziu a mortalidade a 1 ano de 66% para 35% (p=0,02).</li> <li>14. Nos doentes com EA-<i>pLFLG</i> não houve diferença significativa no coorte A entre SVAP e SVAC (39% vs. 38,3%, p=0,69).</li> <li>15. Apenas o baixo fluxo foi um preditor independente de mortalidade em todos os coortes, enquanto a FEVE e o GM não foram significativos.</li> </ol>
<p><b>Ozkan, 2013</b> (49)</p>	<p>Estudo prospetivo de 260 doentes com EA grave (AVA<sub>i</sub> ≤ 0,6cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) sintomática com GM &lt; 40mmHg e FEVE ≥ 50%.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 53% dos doentes receberam tratamento médico e 47% foram submetidos a SVAC ou SVAP.</li> <li>2. Comparativamente aos doentes submetidos a SVAC e SVAP os doentes</li> </ol>

		<p>tratados medicamente tinham maior prevalência de diabetes, TA mais baixa, maior uso de diuréticos e níveis de creatinina superiores.</p> <p>3. Os doentes submetidos a SVAP eram mais velhos e tinham maior prevalência de mulheres, comparados com os doentes submetidos a SVAC.</p> <p>4. Comparado com os doentes de fluxo normal e baixo gradiente, os doentes com baixo fluxo e baixo gradiente tinham FEVE mais baixas (62% vs. 59%, <math>p &lt; 0,0001</math>), EA mais grave (0,46 vs. <math>0,35 \text{cm}^2/\text{m}^2</math>, <math>p &lt; 0,0001</math>) e <math>Z_{VA}</math> mais elevada (3,9 vs. <math>5,6 \text{mmHg/mL/m}^2</math>, <math>p &lt; 0,0001</math>).</p> <p>5. Durante os <math>28 \pm 24</math> meses de <i>follow-up</i>, 105 doentes morreram (40%): 30% nos doentes submetido a SVAC e 70% nos doentes tratados medicamente.</p> <p>6. SVAC mostrou estar associada a um prognóstico mais favorável (<math>p &lt; 0,0001</math>).</p> <p>7. Foi demonstrado que a SVAC está independentemente associada ao prognóstico (<math>p &lt; 0,013</math>).</p> <p>8. Os doentes tratados medicamente tiveram uma mortalidade (todas as causas) 2 vezes superior.</p> <p>9. Comparativamente aos doentes com fluxo normal e baixo gradiente, aqueles com baixo fluxo e baixo gradiente apresentaram sobrevida semelhante após a SVAC.</p> <p>10. Num modelo não ajustado de análise <i>Kaplan-Meier</i>, os doentes com baixo fluxo e baixo gradiente mostraram ter pior prognóstico (<math>p = 0,007</math>).</p> <p>11. Após ajustamento para idade, género e tratamento, não houve associação entre o padrão de fluxo e o resultado clínico (<math>p = 0,64</math>).</p>
<p><b>Eleid, 2013</b> (14)</p>	<p>Estudo observacional de 1704 doentes consecutivos com EA grave (<math>AVA &lt; 1,0 \text{cm}^2</math>) e FEVE preservada (<math>\geq 50\%</math>) avaliados através de ecocardiografia bidimensional. Divididos em 4 grupos consoante VSI (<math>&lt; 35 \text{mL/m}^2</math> vs. <math>\geq 35 \text{mL/m}^2</math>) e GM (<math>&lt; 40 \text{mmHg}</math> vs. <math>\geq 40 \text{mmHg}</math>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-50 doentes com baixo fluxo e alto gradiente (LF/HG);</li> <li>-53 doentes com baixo fluxo e baixo gradiente (LF/LG);</li> </ul>	<p>1. O grupo NF/LG (21%) foi associado a sobrevida mais favorável com tratamento médico (82% vs. 67% no grupo NF/HG, <math>p &lt; 0,0001</math>).</p> <p>2. O grupo LF/LG (3%) foi caracterizado por VE menor, <math>Z_{VA}</math> mais elevada, uma FEVE mais baixa, maior prevalência de FA e insuficiência cardíaca, CAS reduzida e sobrevida reduzida (60% vs. 82% no grupo NF/HG, <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>3. Os doentes com FA eram mais velhos, com FC em repouso mais elevadas e uma prevalência aumentada de sintomas.</p> <p>4. A sobrevida a 2 anos foi de 60% no grupo LF/LG comparado com 85% no grupo NF/LG, 82% no grupo NF/HG e 78% no grupo LF/HG (<math>p = 0,0004</math>).</p> <p>5. Os doentes do grupo LF/LG tiveram a maior mortalidade de todas as causas,</p>

	<p>-352 doentes com fluxo normal e baixo gradiente (NF/LG);</p> <p>-1249 doentes com fluxo normal e alto gradiente (NF/HG).</p>	<p>comparado com todos os grupos.</p> <p>6. O padrão de baixo fluxo e baixo gradiente foi o mais forte preditor de mortalidade (<math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>7. SVAC foi associada com uma redução de mortalidade de 69% no grupo LF/LG e NF/HG (<math>p &lt; 0,0001</math>), mas não demonstrou benefício na sobrevida dos grupos NF/LG e LF/HG.</p>
<b>Mohty, 2014 (50)</b>	<p>Estudo retrospectivo de 677 doentes com EA grave (<math>AVA \leq 1\text{cm}^2</math>) com FEVE preservada (<math>\geq 50\%</math>) e submetidos a SVAC.</p>	<p>1. EA-<i>pLFLG</i> teve uma prevalência de 26%.</p> <p>2. Após SVAC, 54% dos doentes tiveram <i>mismatch</i> prótese-doente (MPP) (<math>AVA_i \leq 0,85\text{cm}^2/\text{m}^2</math>).</p> <p>3. Dentro dos doentes com EA-<i>pLFLG</i>, 56% tiveram MPP.</p> <p>4. Os doentes com EA-<i>pLFLG</i> e MPP eram significativamente mais velhos e com mais comorbidades, comparados com os doentes sem EA-<i>pLFLG</i> e sem MPP.</p> <p>5. A sobrevida a 10 anos foi significativamente reduzida nos doentes com EA-<i>pLFLG</i> e MPP comparativamente com os doentes sem EA-<i>pLFLG</i> e sem MPP (38% vs. 70%, <math>p = 0,002</math>).</p> <p>6. A coexistência de EA-<i>pLFLG</i> antes da cirurgia e MPP depois da cirurgia está associada a um pior prognóstico.</p>
<b>Clavel, 2014 (40)</b>	<p>Estudo de coorte de 400 doentes com EA moderada a grave divididos em 2 coortes:</p> <p>-Coorte A: 250 doentes consecutivos com EA-<i>pLFLG</i> e EA grave com fluxo normal e alto gradiente (NF/HG), submetidos a SVAC.</p> <p>-Coorte B: 150 doentes não-consecutivos com EA moderada a grave, FEVE preservado e fluxo normal, submetidos a SVAC.</p>	<p>1. Os doentes com EA-<i>pLFLG</i> tinham maior prevalência de dislipidemia e doença coronária, VSI mais baixo, cavidade ventricular esquerda mais pequena, GM mais reduzidos e <math>Z_{VA}</math> mais elevada, comparativamente aos doentes com NF/HG do coorte A.</p> <p>2. O peso das válvulas excisadas foi menor nos doentes com EA-<i>pLFLG</i>, bem como a prevalência do fenótipo bicúspide (15% vs. 42% nos doentes NF/HG).</p> <p>3. Aplicando os valores de <i>cut-off</i> de peso das válvulas excisadas como sendo grave (<math>\geq 2,0\text{g}</math> para sexo masculino e <math>\geq 1,2\text{g}</math> para sexo feminino), 70% dos doentes com EA-<i>pLFLG</i> e 86% dos doentes com NF/HG tinham EA grave.</p>
<b>Maes, 2014 (19)</b>	<p>Estudo prospetivo de 349 doentes com EA grave e FEVE preservada. Doentes divididos em 2 grupos de acordo com o GM:</p> <p>-alto gradiente (<math>n=144</math>), <math>GM &gt; 40\text{ mmHg}</math>;</p> <p>-EA-<i>pLFLG</i> (<math>n=205</math>), <math>GM \leq 40\text{ mmHg}</math>.</p>	<p>1. Os doentes de ambos os grupos apresentavam características clínicas e demográficas semelhantes.</p> <p>2. A FA e a DM foram mais prevalentes no grupo da EA-<i>pLFLG</i>.</p> <p>3. Os doentes com EA-<i>pLFLG</i> apresentavam <math>AVA_i</math> e IPE maiores, DVEFD e VVEFD reduzidos, VSI mais baixos e <math>Z_{VA}</math> maior, comparativamente aos doentes</p>

	<p>com alto gradiente.</p> <p>4. A sobrevida de todas as causas a 4 anos foi superior nos doentes com EA-<i>pLFLG</i>, em comparação com os doentes com alto gradiente.</p> <p>5. O GM não mostrou ter qualquer impacto significativo na sobrevida a 4 anos nos doentes com EA grave.</p> <p>6. Os doentes com EA-<i>pLFLG</i> foram menos referenciados para SVAC do que aqueles com alto gradiente (7% vs. 17%, <math>p &lt; 0,01</math>).</p> <p>7. Sobrevida sem SVAC foi superior nos doentes com EA-<i>pLFLG</i> comparativamente com os doentes de alto gradiente, na população geral em estudo (<math>p &lt; 0,01</math>), e na população sintomática (NYHA I ou II) (<math>p = 0,002</math>).</p> <p>8. As variáveis independentemente associadas com o resultado clínico foram: idade, volume do VE, presença de DPOC, DM e a classe NYHA.</p> <p>9. Nos doentes sintomáticos (NYHA classe I ou II), os fatores que foram considerados preditores independentes do resultado clínico foram: GM, idade, DM e volume do VE.</p> <p>10. A SVAC resultou numa melhoria significativa da sobrevida em ambos os grupos.</p> <p>11. A magnitude da proteção da SVAC tendeu a ser mais importante nos doentes com alto gradiente do que nos doentes com EA-<i>pLFLG</i>, uma vez que estes apresentaram melhor resultado clínico quando não operados.</p> <p>12. 82% dos doentes com EA-<i>pLFLG</i> evoluíram, ao longo do tempo, para uma forma de EA grave com aumento do GM, sendo que metade destes passaram para uma classe de EA grave de alto gradiente.</p> <p>13. Nos doentes do grupo de alto gradiente, a minoria que evoluiu para um estado de baixo GM, fê-lo para uma forma “clássica” de EA baixo fluxo e baixo gradiente.</p> <p>14. A sobrevida em doentes com EA-<i>pLFLG</i> melhora com a SVAC comparativamente com o tratamento médico.</p>
<p><b>Lauten, 2014 (51)</b> Estudo prospetivo de 3077 doentes consecutivos do registo GARY (<i>Germany aortic valve registry</i>) submetidos a SVAP. Divididos em 3 grupos:</p>	<p>1. O grupo 1 representava 11,7% da população em estudo, o grupo 2 (EA-<i>pLFLG</i>) 20,8% e o grupo 3, 60,6%.</p> <p>2. Os doentes com EA-<i>pLFLG</i> eram ligeiramente mais novos do que os doentes do grupo 3 (<math>p &lt; 0,001</math>) mas mais velhos do que os doentes do grupo 1 (<math>p = 0,001</math>),</p>

-grupo 1: EA grave de baixo gradiente e baixo fluxo (FEVE  $\leq$  40%, GM < 40 mmHg, AVAi  $\leq$  0,6 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>);  
-grupo 2: EA-*pLFLG* (FEVE  $\geq$  50%, GM < 40 mmHg e AVAi  $\leq$  0,6 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>);  
-grupo 3: EA grave de alto gradiente (GM  $\geq$  40 mmHg e AVAi  $\leq$  0,6 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>).

a prevalência do género feminino foi superior neste grupo e no grupo 3.  
3. As comorbilidades entre o grupo 2 e 3 eram semelhantes, já o grupo 1 apresentava mais comorbilidades do que os outros dois grupos de doentes.  
4. A mortalidade durante o internamento para realização de SVAP foi superior nos doentes do grupo 1 comparativamente ao grupo 3 (p=0,029), não havendo diferença significativa entre os doentes do grupo 2 e 3 (p=0,67).  
5. Após 1 ano, a diferença entre a mortalidade do grupo 1 e os outros dois grupos tornou-se mais pronunciada [32,3% vs. 22,3%(grupo2), p=0,01 e 19,8% (grupo 3), p<0,001].  
6. Não houve diferença significativa entre o grupo 2 e 3 quanto à mortalidade após um ano de SVAP (p=0,192).  
7. A taxa de eventos cardíacos e cerebrais major ao fim de um ano de SVAP foi superior nos doentes do grupo 1, comparativamente aos outros dois grupos [grupo 1: 34,5% vs. grupo 2: 27,5% (p=0,021) e grupo 3: 23,8% (p<0,001)].  
8. A mortalidade durante o internamento teve como preditores independentes a DAC de 3 vasos, a hipertensão pulmonar e a doença vascular periférica.  
9. Em particular nos doentes com EA-*pLFLG* a mortalidade durante o internamento teve como preditores independentes a DAC de 3 vasos (p=0,018) e a DPOC (p=0,005).

**Legenda:** AVA=área valvular aórtica; AVAi=área valvular indexada; CAS=*compliance* arterial sistémica; DLG=deformação longitudinal global; EA=estenose aórtica; DM=diabetes mellitus; DPOC=doença pulmonar obstrutiva crónica; DVEFD=diâmetro do ventrículo esquerdo no final da diástole; EA-*pLFLG*=estenose aórtica paradoxal; FA=fibrilhação auricular; FC=frequência cardíaca; FEVE=fração de ejeção do ventrículo esquerdo; GM=gradiente médio transvalvular; IPE=índice de perda de energia; LFHG=baixo fluxo, alto gradiente; LFLG=baixo fluxo, baixo gradiente; NFHG=fluxo normal, alto gradiente; NFLG=fluxo normal, baixo gradiente; NYHA=*New York heart association*; RVP=resistência vascular periférica; SC=superfície corporal; SVAC=substituição valvular aórtica cirúrgica; SVAP=substituição valvular aórtica percutânea; TA=tensão arterial; TSVE=trato de saída do VE; VE=ventrículo esquerdo; VPEA=velocidade de pico de ejeção aórtica; VSI=volume sistólico indexado; VVEFD= Volume do ventrículo esquerdo no final da diástole; Z<sub>VA</sub>=impedância valvuloarterial.

**Tabela 4: Principais conclusões dos artigos analisados na revisão da EA-pLFLG**

Autores / Ano	Tipo de Estudo / Amostra	Principais conclusões
<b>Cramariuc, 2009(21)</b>	<p>Estudo observacional aleatorizado a partir do grupo SEAS, de 1591 doentes com EA assintomática. Divididos em tercils consoante a carga global do VE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-531 doentes com <math>Z_{VA} &lt; 5,50</math> (tercil 1);</li> <li>-530 doentes com <math>Z_{VA} \geq 5,50</math> e <math>&lt; 7,04</math> (tercil 2);</li> <li>-530 doentes com <math>Z_{VA} \geq 7,04</math> (tercil 3).</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Quanto maior a carga global do VE, maior a idade, a FC, a TA, a proporção de mulheres e doentes hipertensos, mas menor o índice de massa corporal (<math>p &lt; 0,01</math> para todos).</li> <li>2. CAS baixa estava presente em 40% dos doentes e a percentagem aumentou significativamente do tercil 1-3 (3%, 35% e 83%, respetivamente, <math>p &lt; 0,001</math>).</li> <li>3. O IPE diminuía com o aumento da carga global do VE (<math>p &lt; 0,001</math>).</li> <li>4. A carga global do VE correlacionou-se com o IPE (<math>r = -0,13</math> e <math>r = -0,16</math>) e com a CAS (<math>r = -0,78</math> e <math>r = -0,80</math>) em doentes normotensos e hipertensos (<math>p &lt; 0,001</math> para todos).</li> <li>5. A FEVE só se encontrava diminuída em 2% dos doentes.</li> <li>6. Doentes com EA e baixo fluxo tinham carga global do VE aumentada em comparação com os doentes com fluxo normal (<math>p &lt; 0,001</math>).</li> <li>7. A carga global do VE teve um impacto negativo na <i>performance</i> sistólica do VE, em doentes com EA assintomáticos.</li> <li>8. A disfunção sistólica miocárdica do VE é comum em doentes com EA assintomáticos, sobretudo se baixo fluxo e <math>Z_{VA}</math> aumentada, apesar da FEVE preservada.</li> </ol>
<b>Minners, 2010(52)</b>	<p>Estudo retrospectivo de 333 doentes consecutivos com função sistólica do VE preservada e <math>AVA \leq 2\text{cm}^2</math> avaliados por ecocardiografia e cateterismo cardíaco.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dos 333 doentes estudados, ecocardiograficamente 34% apresentavam inconsistências de classificação (<math>AVA &lt; 1\text{ cm}^2</math> e <math>GM \leq 40\text{ mmHg}</math>); ao cateterismo cardíaco esta percentagem era de 25%.</li> <li>2. Um <math>VSI \leq 35\text{ mL/m}^2</math> foi significativamente mais comum nos doentes com inconsistências de classificação (<math>p &lt; 0,001</math>).</li> <li>3. 52% dos doentes com inconsistências de classificação tinham baixo fluxo, os outros 48% apresentavam fluxo normal. Assim, o baixo fluxo explica apenas parcialmente o fenómeno da inconsistência de classificação.</li> <li>4. Na população estudada a inconsistência de classificação foi significativamente mais comum com ecocardiografia do que com cateterismo cardíaco. (33% versus</li> </ol>

		26%, p<0,001).
<b>Herrman, 2011(9)</b>	<p>Estudo comparativo de 86 doentes consecutivos, com EA grave (AVA &lt; 1,0cm<sup>2</sup>) com sintomas durante o exercício físico ou EA moderada com AVA ≥ 1,0cm<sup>2</sup> e ≤ 1,5cm<sup>2</sup>. Divididos em 4 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-EA moderada, AVA ≥ 1,0cm<sup>2</sup> (grupo 1);</li> <li>-EA grave de alto gradiente, (AVA &lt; 1,0cm<sup>2</sup> e GM ≥ 40mmHg) (grupo 2);</li> <li>-EA grave de baixo gradiente e FEVE preservado,(AVA &lt; 1,0cm<sup>2</sup>,GM &lt; 40mmHg e FEVE ≥ 50%) (grupo 3);</li> <li>-EA grave de baixo gradiente e FEVE reduzido, (AVA &lt; 1,0cm<sup>2</sup>, GM &lt; 40mmHg e FEVE &lt; 50%) (grupo 4).</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Os grupos eram homogêneos no que diz respeito aos fatores de risco e comorbilidades</li> <li>2. A classe funcional NYHA era significativamente menor no grupo 1 do que no 2-4, no entanto não houve diferença entre estes últimos grupos.</li> <li>3. A AVA, Z<sub>VA</sub> e hipertrofia do VE foram qualitativamente piores nos grupos 2-4, quando comparados com EA moderada (grupo 1).</li> <li>4. Biópsias miocárdicas mostraram um aumento significativo de fibrose intersticial nos grupos 3 e 4, em comparação com o grupo 2 (ambos p&lt;0,001). O mesmo aconteceu para o BNP.</li> <li>5. Foi encontrada uma associação inversa entre fibrose e o VSI, DLG e deslocamento do anel mitral.</li> <li>6. Apesar de fraca, também foi encontrada uma correlação significativa entre fibrose e Z<sub>VA</sub> (r=0,29, p&lt;0,05).</li> <li>7. A fibrose tecidual estava estreitamente correlacionada com os níveis de BNP (r=0,69, p&lt;0,01).</li> <li>7. O <i>resultado</i> clínico foi melhor para o grupo 1, enquanto o risco de mortalidade aumentou do grupo 2 ao 4.</li> <li>8. Na EA grave, um baixo gradiente esteve associado a um grau mais elevado de fibrose, diminuição da função longitudinal e menor sobrevida, apesar da FEVE preservada.</li> </ol>
<b>Lancelloti, 2012(45)</b>	<p>Estudo prospetivo de 150 doentes consecutivos com EA grave (AVA &lt; 1 cm<sup>2</sup>) assintomática. Divididos em 4 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-fluxo normal (VSI ≥ 35 mL/m<sup>2</sup>) (grupo 1)</li> <li>-baixo fluxo (VSI &lt; 35 mL/m<sup>2</sup>) (grupo 2)</li> <li>-alto gradiente (≥ 40 mmHg) (grupo 3)</li> <li>-baixo gradiente (&lt; 40 mmHg) (grupo 4)</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Os doente eram maioritariamente homens, idosos e hipertensos.</li> <li>2. 52% dos doentes tinham fluxo normal e alto gradiente, 31% tinham baixo fluxo e alto gradiente, e 11% tinham baixo fluxo e baixo gradiente.</li> <li>3. Os doentes com fluxo normal e alto gradiente tinham níveis de BNP significativamente mais baixos do que os outros doentes.</li> <li>4. A sobrevida a 2 anos livre de eventos cardiovasculares foi superior no grupo de doentes com fluxo normal e baixo gradiente, do que no grupo de fluxo normal e alto gradiente, baixo fluxo e alto gradiente, e baixo fluxo e baixo gradiente, respetivamente 83%, 44%, 30% e 27% (p&lt;0,0001).</li> <li>5. Doentes com baixo fluxo e baixo gradiente tiveram um pior resultado clínico comparativamente aos doentes de fluxo normal e baixo gradiente (p=0,001).</li> </ol>

		<p>6. O grupo de baixo fluxo e baixo gradiente bem como o de baixo fluxo e alto gradiente foram preditores independentes de prognóstico, quando comparados com fluxo normal e alto gradiente.</p> <p>7. Tanto o baixo fluxo como o baixo gradiente foram preditores independentes de mau prognóstico.</p>
<b>Michelena, 2013 (53)</b>	<p>Estudo retrospectivo de 9488 doentes com EA, FEVE <math>\geq 50\%</math>, GM <math>\geq 20</math> mmHg, AVA <math>\leq 2,5</math> cm<sup>2</sup>. Divididos em 3 grupos:</p> <p>-grupo 1: doentes com TSVE “pequenos” (entre 1,7 e 1,9 cm);</p> <p>-grupo 2: doentes com TSVE “na média” (entre 2,0 e 2,2 cm);</p> <p>-grupo 3: doentes com TSVE “aumentados” (<math>\geq 2,3</math> cm)</p>	<p>1. Os doentes com os TSVE mais pequenos (grupo 1) foram maioritariamente mulheres idosas (91%), com pior condição hemodinâmica sistémica, CAS mais diminuída e a EA-<i>pLFLG</i> era mais prevalente nestes doentes, comparativamente com os restantes dois grupos (<math>p &lt; 0,001</math>, para todos os parâmetros).</p> <p>2. Em toda a população foi encontrada uma percentagem de 34% de inconsistências de classificação (AVA <math>&lt; 1</math> cm<sup>2</sup> e GM <math>\leq 40</math> mmHg).</p> <p>3. 56% dos doentes encontrava-se no grupo 2; 35 % no grupo 3; e 9% no grupo 1.</p> <p>4. A prevalência de <math>Z_{VA}</math> elevada foi maior no grupo 1 (29%) bem como o VSI mais diminuído (15%), comparativamente com os outros grupos (<math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>5. Para os doentes do grupo 1, a AVA média correspondeu a 0,88 cm<sup>2</sup> (compatível com EA grave); para os doentes do grupo 2, a AVA média correspondeu a 1,03 cm<sup>2</sup> (compatível com EA moderada a grave); para os doentes do grupo 3, a AVA média correspondeu a 1,25 cm<sup>2</sup> (compatível com EA moderada).</p> <p>6. Inconsistências na classificação da EA grave foram observadas em 48% dos doentes do grupo 1, 37% dos doentes do grupo 2 e 16% do grupo 3 (<math>p &lt; 0,0001</math>, para todos).</p> <p>7. Os doentes com inconsistências na classificação da EA grave apresentaram VSI significativamente mais baixos, no entanto apenas 20-23% puderam ser explicados pela EA-<i>pLFLG</i>.</p>
<b>Teixeira, 2013 (42)</b>	<p>Estudo observacional de 45 doentes com EA e AVA <math>\leq 0,85</math>cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>. Divididos em 2 grupos consoante o VSI:</p> <p>-19 doentes com VSI <math>\leq 35</math> mL/m<sup>2</sup> (grupo A);</p> <p>-26 doentes com VSI <math>&gt; 36</math> mL/m<sup>2</sup> (grupo B).</p>	<p>1. As características demográficas dos 2 grupos eram semelhantes,</p> <p>2. A <math>Z_{VA}</math> foi significativamente mais elevada no grupo de baixo fluxo (<math>p &lt; 0,01</math>).</p> <p>3. Os diâmetros da Ao ascendente foram significativamente menores no grupo de baixo fluxo.</p> <p>4. O baixo fluxo estava associado a uma AVA mais reduzida (<math>p = 0,05</math>) e com uma FEVE mais diminuída, quer pelo método de Simpson, quer pelo de</p>

		<p>Dumesnil.</p> <p>5. O índice de rigidez <math>\beta_1</math> (<math>\beta_1 = \ln(P_s/P_d)/(A_s/A_d)/A_d</math> vascular) foi semelhante nos dois grupos mas a distensibilidade aórtica foi mais elevada no grupo com fluxo normal (<math>p=0,04</math>).</p> <p>6. O índice de rigidez <math>\beta_2</math> (<math>\beta_2 = \ln(P_s/P_d)/DCAA</math> global) foi significativamente mais elevado no grupo com baixo fluxo (<math>p&lt;0,01</math>).</p> <p>7. Um valor de <i>cut-off</i> de 5,0% para o strain da aorta apresentou 90% de sensibilidade e 92% de especificidade para EA de baixo fluxo.</p> <p>8. A DCAA global demonstrou uma acurácia diagnóstica para o estado de baixo fluxo superior à FEVE (<math>p=0,02</math>), à <math>Z_{VA}</math> (<math>p=0,01</math>) e à RVP (<math>p \leq 0,01</math>).</p> <p>9. A DCAA global mostrou estar significativamente associada com SC, diâmetro máximo e mínimo da aorta ascendente e com VSI (<math>p &lt; 0,01</math>).</p>
<b>Clavel, 2013(29)</b>	<p>Estudo prospetivo de 55 doentes com EA-<i>pLFLG</i> (<math>AVA \leq 1\text{cm}^2</math>, <math>AVA_i \leq 0,6\text{cm}^2/\text{m}^2</math>, <math>GM \leq 40\text{mmHg}</math>, <math>FEVE &gt; 50\%</math> e <math>VSI \leq 35 \text{ mL}/\text{m}^2</math>).</p>	<p>1. O grupo de doentes era constituído por 64% de homens e 34% mulheres, 55% eram hipertensos e a idade média era de <math>65 \pm 13</math> anos.</p> <p>2. A AVAproj e a AVAiproj mostraram ter a melhor acurácia para diferenciar a EA verdadeira da EA pseudo grave.</p> <p>3. O melhor <i>cut-off</i> da AVAproj para este efeito foi <math>\leq 1\text{cm}^2</math> e para a AVAiproj foi <math>\leq 0,55\text{cm}^2</math>.</p> <p>4. A AVAproj (<math>p=0,008</math>) e a AVAiproj (<math>p=0,002</math>) foram considerados superiores aos parâmetros ecocardiográficos tradicionais para prever eventos cardiovasculares.</p>
<b>Lauten, 2013(54)</b>	<p>Estudo retrospectivo comparativo de 58 doentes consecutivos com <math>AVA \leq 1\text{cm}^2</math>, <math>GM \leq 40\text{mmHg}</math>, <math>FEVE \geq 50\%</math> (EA-<i>pLFLG</i>) e que realizaram cateterismo cardíaco dentro de 7 dias após ecocardiografia.</p> <p>O grupo de controlo foi constituído por 22 doentes com EA grave dita clássica (<math>AVA \leq 1\text{cm}^2</math>, <math>GM &gt; 40\text{mmHg}</math> e <math>FEVE \geq 50\%</math>)</p>	<p>1. Nos doentes com EA-<i>pLFLG</i>, a AVA medida por ecocardiografia e por cateterismo cardíaco pela fórmula de Gorlin mostraram correlação modesta, com ligeira sobrestimação pelo método invasivo (<math>r=0,48</math>, <math>p&lt;0,001</math>).</p> <p>2. Doentes do grupo EA-<i>pLFLG</i> apresentaram uma AVA significativamente maior do que o grupo controlo (<math>p&lt;0,01</math>).</p> <p>3. Os volumes de ejeção foram semelhantes no grupo EA-<i>pLFLG</i> comparativamente ao grupo de controlo, quer por ecocardiografia (<math>p=0,14</math>), quer por método invasivo (<math>p=0,65</math>).</p> <p>4. A FEVE e a ERP não foram significativamente diferentes entre os dois grupos.</p>

		<p>5. O diâmetro da aorta ascendente dos doentes com EA-<i>pLFLG</i> foi inferior ao do grupo controlo (<math>p &lt; 0,05</math>).</p> <p>6. O IPE foi significativamente maior nos doentes com EA-<i>pLFLG</i> do que na EA clássica (<math>p &lt; 0,01</math>).</p>
<b>Ben-Dor, 2013(37)</b>	<p>Estudo coorte prospectivo de 289 doentes com EA grave (<math>AVA &lt; 1\text{cm}^2</math>) sintomáticos. Divididos em tercios consoante os níveis de BNP:</p> <p>-96 doentes com níveis mais baixos de BNP (grupo 1);</p> <p>-95 doentes com níveis médios de BNP (grupo 2);</p> <p>-98 doentes com níveis mais altos de BNP (grupo 3).</p>	<p>1. Os doentes no tercil de BNP mais elevado eram mais sintomáticos, tinham mais FA e mais enfartes miocárdicos prévios.</p> <p>2. A gravidade da EA era semelhante em todos os tercios.</p> <p>3. Os doentes do grupo 3 foram menos frequentemente indicados para SVAC e SVAP.</p> <p>4. Foi encontrada uma correlação significativa entre o nível de BNP e a FEVE (<math>r = -0,47</math>, <math>p &lt; 0,001</math>), a pressão sistólica na artéria pulmonar (<math>r = 0,33</math>, <math>p \leq 0,001</math>), o débito cardíaco (<math>r = -0,26</math>, <math>p \leq 0,001</math>) e a classe IV da classificação NYHA (<math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>5. A mortalidade durante o seguimento de 319 dias foi significativamente mais baixa no grupo 1 do que no 2 ou 3 (<math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>6. Após SVAC houve uma diminuição não significativa dos níveis de BNP (<math>p = 0,77</math>).</p> <p>7. Após SVAP houve uma diminuição não significativa dos níveis de BNP, contudo após um ano esta diminuição tornou-se significativa (<math>p = 0,03</math>).</p>
<b>Kusunose, 2014(16)</b>	<p>Estudo de coorte observacional de 395 doentes consecutivos com EA importante (<math>AVA \leq 1,3\text{cm}^2</math>) que efetuaram ecocardiografia. Divididos em quartis consoante a DLG:</p> <p>-quartil 1 (DLG <math>&gt; -17,2\%</math>);</p> <p>-quartil 2 (DLG entre <math>-17,2\%</math> e <math>-14,8\%</math>);</p> <p>-quartil 3 (DLG entre <math>-14,7\%</math> e <math>-12,1\%</math>);</p> <p>-quartil 4 (DLG <math>&lt; -12,1\%</math>)</p>	<p>1. 1/3 dos doentes apresentava angina e 2/3 pertenciam a classe <math>\geq 2</math> na classificação NYHA.</p> <p>2. A DLG mediana foi de <math>-14,8\%</math>.</p> <p>3. Na população total a DLG teve fraca, mas significativa, associação com a FEVE (<math>p &lt; 0,001</math>) e com a massa VE indexada (<math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>4. A classe NYHA, a SVAC com co-variável tempo e a DLG foram determinados como preditores independentes de mortalidade (<math>p &lt; 0,001</math>, em todos).</p> <p>5. O quartil 4 (DLG <math>&lt; -12,1\%</math>) foi significativamente associado a sobrevida reduzida (<math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>6. A adição da DLG aos parâmetros clínicos (Euroscore + classificação NYHA) levou a uma melhoria significativa na predição da mortalidade (<math>p &lt; 0,01</math>).</p>
<b>Jander, 2014(55)</b>	<p>Estudo observacional de 1525 doentes</p>	<p>1. 435 doentes (29%) tinham EA com baixo fluxo e baixo gradiente. (LFLG)</p>

aleatorizados do estudo SEAS, com AVA < 1,0 cm<sup>2</sup>, GM ≤ 40 mmHg, FEVE ≥ 50% e assintomáticos. Foram estratificados consoante a relação de velocidade por Doppler, pelo cut-off de 0,25. O resultado clínico foi avaliado de acordo com eventos relacionados com a válvula aórtica e com morte cardiovascular.

2. Dos 435 doentes com EA LFLG, 45% tinham RV < 0,25, indicativo de EA grave; e 55% tinham RV ≥ 0,25, indicativo de EA não grave.
3. Os doentes com RV < 0,25 foram mais frequentemente do género masculino, com FEVE e FC mais baixas.
4. Eventos relacionados com a válvula aórtica, observados durante o seguimento de 42±14 meses, foram mais frequentes nos doentes com RV < 0,25 comparativamente com os doentes com RV ≥ 0,25 (57% vs. 41%, p<0,001).
5. A morte cardiovascular também foi mais frequente nos doentes com VR < 0,25 comparativamente com os doentes com RV ≥ 0,25, durante um seguimento de 24 meses (p<0,05).
6. O GM foi o mais forte preditor independente de eventos relacionados com a válvula aórtica (p<0,001), seguido do RV (p<0,02).
7. Ajustar a AVA pelo RV melhorou a acurácia preditiva dos eventos relacionados com a válvula aórtica (p=0,02).

**Legenda:** Ao=aorta; A<sub>d</sub>=diâmetro da aorta ascendente em diástole; A<sub>s</sub>=diâmetro da aorta ascendente em sístole; AVA=área valvular aórtica; AVAi=área valvular indexada; AVA<sub>proj</sub>=área valvular projetada indexada; AVA<sub>proj</sub>=área valvular projetada; BNP=*brain natriuretic peptide*; CAS=*compliance* arterial sistémica; DCAA=deformação circunferencial da aorta ascendente; DLG=deformação longitudinal global; EA=estenose aórtica; EA-*pLFLG*=estenose aórtica paradoxal; FA=fibrilhação auricular; FC=frequência cardíaca; FEVE=fração de ejeção do ventrículo esquerdo; GM=gradiente médio transvalvular; IPE=índice de perda de energia; LFLG= baixo fluxo, baixo gradiente; NYHA= *New York heart association*; RVP=resistência vascular periférica; P<sub>d</sub>=pressão diastólica arterial; P<sub>s</sub>=pressão sistólica arterial; RV=relação de velocidade; SC= superfície corporal; SVAC=substituição valvular aórtica cirúrgica; SVAP=substituição valvular aórtica percutânea; TA=tensão arterial; TSVE=trato de saída do VE; VE=ventrículo esquerdo; VSI=volume sistólico indexado; Z<sub>VA</sub>=impedância valvuloarterial.