



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 TERESA PINHEIRO DE OLIVEIRA RODRIGUES DE
CARVALHO**

ESTENOSE AÓRTICA NO IDOSO

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR PEDRO MONTEIRO**

MARÇO/2012

ESTENOSE AÓRTICA NO IDOSO

- Ana Teresa Pinheiro de Oliveira Rodrigues de Carvalho
- Mestrado Integrado em Medicina – 6º ano
- Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
- Morada: Alameda Calouste Gulbenkian, lote8, 3ºD, 3000-092 Coimbra
- Correio electrónico: anateresaporcarvalho@gmail.com

O meu profundo agradecimento ao meu orientador da tese, Professor Doutor Pedro Monteiro, pelo apoio, ajuda e simpatia desde o início em que aceitou coordenar o desenvolvimento da mesma.

Aos meus pais, irmãos, amigos, colegas e todos aqueles que, directa ou indirectamente, me auxiliaram na concretização deste projecto.

ÍNDICE

Resumo	4
Abstract	5
Introdução	6
Epidemiologia e etiologia	9
Fisiopatologia	11
Diagnóstico	16
Estenose aórtica com baixo fluxo/baixo gradiente	27
História Natural	32
Tratamento médico	33
Tratamento cirúrgico	37
Abordagem do doente sintomático	44
Abordagem do doente assintomático	48
Considerações finais	54
Referências Bibliográficas	56

Resumo

A Estenose Aórtica é actualmente a doença valvular mais frequente no Mundo Ocidental, afectando 2 a 7% da população acima dos 65 anos. O crescente aumento da sua prevalência no idoso é consequência da maior sobrevida populacional, constituindo uma das principais causas de morbilidade e mortalidade neste grupo etário.

A esclerose aórtica corresponde aos estadios mais precoces e ligeiros da doença, coincidentes com uma fase assintomática, que se pode prolongar durante vários anos. O atraso no diagnóstico e, conseqüentemente, do tratamento adequado favorece o desenvolvimento lento e progressivo deste processo até ao estabelecimento de uma estenose aórtica grave.

O aparecimento da tríade clássica sintomática (angina de peito, síncope e dispneia), geralmente, prediz um mau prognóstico, com indicação imediata para substituição valvular aórtica.

A abordagem do doente idoso com estenose aórtica grave pode constituir um verdadeiro desafio desde erros diagnósticos até dificuldades na decisão terapêutica do doente assintomático ou do sintomático com elevado risco cirúrgico.

Com base nestes conhecimentos, pretende-se realizar um artigo de revisão cujo objectivo consiste em compreender o aumento da prevalência da estenose aórtica com o progressivo envelhecimento da população, estudando a sua etiologia e fisiopatologia, e discutir os melhores métodos diagnósticos e terapêuticos actualmente disponíveis, capazes de reduzir a morbilidade e mortalidade inerentes à doença.

Para a execução desta revisão, foi realizada uma pesquisa bibliográfica baseada sobretudo nas fontes médicas Pubmed/MedLine desde Dezembro de 1992 até Janeiro de 2012.

Palavras chave: Estenose aórtica, idoso, tratamento médico, tratamento cirúrgico.

Abstract

Aortic stenosis is currently the most common valvular disease in the Western world, affecting 2-7% of individuals above 65 years. Its greater prevalence in the elderly is a consequence of increased survival population, constituting a major cause of morbidity and mortality in this age group.

Aortic sclerosis corresponds to the earlier stages of the disease, which are usually coincident with an asymptomatic phase that can last for several years. The delay in diagnosis, and hence appropriate treatment, favors the slow and progressive development of this process until the establishment of a severe aortic stenosis.

The manifestation of classic symptoms (angina, syncope and dyspnea) generally predicts a poor prognosis, with immediate indication for aortic valve replacement.

The management of elderly patients with severe aortic stenosis can represent a true challenge, from diagnostic errors to difficulties in deciding the best treatment for asymptomatic or symptomatic patients with high surgical risk.

Based on this knowledge, we intend to write a review article that aims to understand the correlation between the increasing prevalence of aortic stenosis and progressive aging of the population, by studying etiology and pathophysiology, and discuss the best diagnostic and therapeutic methods currently available, capable of reducing morbidity and mortality associated with the disease.

For this review, a literature search was performed using the PubMed / Medline database from December 1992 until January 2012.

Key words: aortic stenosis, elderly, medical treatment, surgical treatment.

Introdução

A estenose aórtica (EA) constitui a valvulopatia mais frequente na Europa, afectando 2 a 7% dos adultos acima dos 65 anos de idade (Vahanian *et al.*, 2007).

Com o aumento da esperança média de vida e o envelhecimento progressivo da população, a prevalência da EA no idoso aumentou significativamente nos últimos tempos, transformando-se numa das principais causas de morbilidade e mortalidade no idoso (Rajamannan *et al.*, 2007).

Foi sugerido que a forma mais frequente de apresentação da doença é uma válvula tricúspide calcificada, decorrente de um processo inflamatório degenerativo e crónico, semelhante ao da arteriosclerose (Freeman & Otto, 2005; Goldeberg *et al.*, 2007; Rajamannan *et al.*, 2007).

Inicialmente, desenvolve-se uma esclerose aórtica que, com o decorrer do tempo, pode evoluir para uma estenose. Os estadios mais precoces da doença estão relacionados com uma fase assintomática, que se pode prolongar por vários anos (Freeman & Otto, 2005; Goldeberg *et al.*, 2007; Rajamannan *et al.*, 2007).

À medida que a obstrução valvular se vai agravando, com valores da área valvular aórtica (AVA) progressivamente decrescentes, ocorre um aumento da pós-carga do ventrículo esquerdo. A adaptação do ventrículo esquerdo (VE) a essa sobrecarga pode conduzir ao desenvolvimento de alterações miocárdicas irreversíveis, principalmente se não houver referenciação terapêutica atempada (Arronow, 2007; Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008; Adegunsoye *et al.*, 2011; Longo *et al.* 2011). O aparecimento da tríade sintomática clássica (angina, síncope e insuficiência cardíaca congestiva – ICC) traduz um mau prognóstico, com indicação imediata para substituição valvular aórtica (SVA) (Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008).

A ecocardiografia Doppler bi-dimensional constitui o método imagiológico de primeira linha para o diagnóstico e avaliação da gravidade da EA no idoso (Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008).

A SVA constitui o tratamento ideal nos doentes com EA grave sintomática. Não obstante os avanços mais recentes na cirurgia convencional, as taxas de mortalidade, associadas à cirurgia, variam entre 2.5% e 4%, subindo no doente octogenário (Chrysohoou *et al.*, 2011).

A abordagem cirúrgica no doente idoso sintomático com EA grave e elevado risco cirúrgico permanece controversa. Embora nas guidelines esteja indicada uma atitude expectante, resultados recentes favoráveis ao tratamento cirúrgico fazem prever alterações na decisão terapêutica nestes doentes (Varadarajan *et al.*, 2006, Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008; Langanay *et al.*, 2011; Smith *et al.*, 2011; Wenaweser *et al.*, 2011).

Com a evolução crescente dos métodos de implantação da válvula aórtica percutânea, surgiu uma nova alternativa eficaz e segura para o tratamento cirúrgico nos doentes com EA grave e elevado risco (Descoutures *et al.*, 2008, Piazza *et al.*, 2009; Smith *et al.*, 2011; Wenaweser *et al.*, 2011).

No doente assintomático com EA grave, o momento oportuno para a intervenção cirúrgica permanece indefinido. As guidelines actuais recomendam uma atitude expectante com diferimento da cirurgia até ao aparecimento dos sintomas, salvo determinadas exceções (Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008). No entanto, apesar de esta estratégia se basear nas baixas taxas de morte súbita nestes doentes, esta ignora o risco acrescido de deterioração irreversível da função do VE que pode conduzir ao agravamento do prognóstico no momento da SVA (Owen & Heinen, 2011).

Recentemente, foi identificado um grupo de doentes com baixo fluxo/ baixo gradiente e fracção de ejeção preservada que representam um desafio diagnóstico e terapêutico na EA

(Herrmann *et al.*, 2011; Lancellotti *et al.*, 2012).

Com este trabalho pretende-se uma revisão da etiologia, epidemiologia e fisiopatologia da doença, com o objectivo de compreender a relação entre o aumento da prevalência da EA e o envelhecimento progressivo da população, e discutir os métodos diagnósticos e terapêuticos mais indicados no doente idoso sintomático e assintomático com EA grave.

Para a execução desta revisão, foi realizada uma pesquisa bibliográfica baseada sobretudo nas fontes médicas Pubmed/MedLine desde Dezembro de 1992 até Janeiro de 2012.

Epidemiologia e Etiologia

A EA é a lesão valvular nativa mais frequente, sendo a terceira causa mais comum de doença cardiovascular, depois da hipertensão arterial e doença das coronárias (Iung *et al.*, 2005).

Nos países desenvolvidos, o número de casos de EA reumática tem diminuído pelo que, actualmente, as principais causas são a válvula aórtica bicúspide congénita e a tricúspide degenerativa calcificadas (Vahanian *et al.*, 2007; Rajamannan *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008; Longo *et al.*, 2011).

A EA degenerativa tem uma enorme prevalência nos idosos. A sua incidência aumenta com a idade, afectando até 5% dos doentes com idade superior a 65 anos e 10% dos com idade acima de 80 anos (Rajamannan *et al.*, 2007; Adegunsoye *et al.*, 2011). Esta doença acarreta uma grande morbilidade e mortalidade, podendo conduzir à morte em menos de dois anos após o aparecimento de sintomas (Langanay *et al.*, 2011).

Actualmente, apontam-se o envelhecimento progressivo da população e o aumento da esperança média de vida como os principais factores para o aumento desta incidência, considerando-se a EA uma das maiores preocupações na saúde do idoso (Vahanian *et al.*, 2007; Rajamannan *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008; Langanay *et al.*, 2011).

Por sua vez, a válvula aórtica bicúspide congénita (presente em 1 a 2% da população geral) tem geralmente indicação para substituição cirúrgica na quinta ou sexta década de vida, sendo, por isso, raramente detectada no idoso (Adegunsoye *et al.*, 2011).

A EA é considerada a principal indicação para cirurgia de substituição valvular, tratamento de eleição, e a segunda indicação mais usual para cirurgia cardíaca, sendo apenas ultrapassada pela cirurgia de bypass das coronárias na população adulta. (Rajamannan *et al.*, 2007; Ayodeji *et al.*, 2011).

No registo europeu para doenças valvulares, esta patologia constitui 43% de todas as doenças valvulares (Iung *et al.*, 2003).

Fisiopatologia

A calcificação da válvula aórtica é actualmente considerada a principal causa etiológica de EA no idoso nos países industrializados. Na última década, o conceito de doença degenerativa foi substituído pela evidência de um processo inflamatório activo, relacionado em muitos aspectos com a arteriosclerose, partilhando muitos dos seus factores de risco: idade, hipertensão arterial, tabagismo, diabetes mellitus, deslipidemia (níveis lipoproteína de baixa densidade – LDL – e da lipoproteína a) e insuficiência renal crónica (Freeman & Otto, 2005; Goldeberg *et al.*, 2007; Rajamannan *et al.*, 2007; Elmariah & Mohler, 2010; Adegunsoye *et al.*, 2011).

A calcificação da válvula aórtica constitui um processo patológico complexo que se desenvolve ao longo dos anos, conduzindo ao espessamento e aumento da rigidez das cúspides valvulares (Freeman & Otto, 2005; Goldeberg *et al.*, 2007; Rajamannan *et al.*, 2007; Parolari *et al.*, 2009; Elmariah & Mohler, 2010; Adegunsoye *et al.*, 2011). Tem início a nível da base da cúspide aórtica, principalmente em resposta ao dano endotelial provocado pelo stress de cisalhamento, seguido de infiltração de células inflamatórias, depósito de cálcio e lípidos e activação de células osteoblásticas-like, culminando numa diminuição da mobilidade e obstrução do fluxo sanguíneo a nível do VE (Freeman & Otto, 2005; Goldeberg *et al.*, 2007; Parolari *et al.*, 2009; Elmariah & Mohler, 2010).

O sistema renina-angiotensina foi também implicado no desenvolvimento da EA calcificada, dado o papel conhecido da angiotensina II no aumento da inflamação e do stress oxidativo e na diminuição da fibrinólise (Elmariah & Mohler, 2010; Nadir *et al.*, 2011).

Recentemente, um estudo australiano demonstrou uma associação entre a esclerose aórtica no idoso e a resistência plaquetar ao óxido nítrico, que pode estar relacionada com o maior número de fenómenos trombóticos na EA, oferecendo uma possível justificação para a

maior incidência de síndrome coronária aguda nesta doença (Ngo et al., 2009).

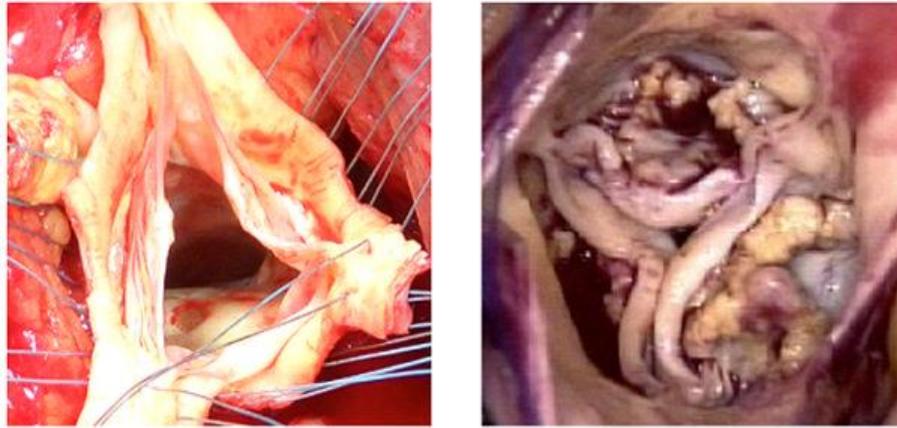


Figura 1 – Vávula aórtica tricúspide saudável (à esquerda) e válvula estenosada com calcificação grave (à direita).

Fonte: Beckmann *et al.* (2011)

A calcificação da válvula aórtica pode ser não obstrutiva (esclerose aórtica, que constitui o estágio inicial da doença) ou obstrutiva (estenose aórtica). A esclerose aórtica é muito comum no idoso e está associada a aumento da mortalidade cardiovascular (Rajamannan *et al.*, 2007; Otto, 2010).

Vários estudos demonstraram que uma proporção considerável de sujeitos com esclerose aórtica irá desenvolver eventualmente EA (aproximadamente 10%) (Adegunsoye *et al.*, 2011). Atendendo ao grau de obstrução, pode ser graduada em grave, moderada ou ligeira.

O intervalo de tempo médio para o desenvolvimento de EA moderada ou grave, a partir da esclerose aórtica, varia entre seis a oito anos (Grimard & Larson, 2008; Longo *et al.*, 2011).

Quando a AVA diminui para metade do seu valor normal de 3 a 4 cm², aumentando a resistência da ejeção do sangue durante a sístole, gera-se um gradiente de pressão transvalvular entre o VE e a aorta ascendente que reflecte a adaptação do VE à sobrecarga da

pressão sistólica (Grimard & Larson, 2008; Longo *et al.*, 2011). Desenvolve-se um processo hipertrófico concêntrico que resulta num aumento da espessura da parede ventricular, sem alteração do volume normal da câmara cardíaca, capaz de manter uma fracção de ejeção e débito cardíaco (DC) normais (Arronow, 2007; Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008; Grimard & Larson, 2008; Adegunsoye *et al.*, 2011; Longo *et al.*, 2011). Por vezes, pode não ocorrer um processo hipertrófico adequado (não há aumento da espessura da parede do VE em proporção com o aumento da pressão sistólica), pelo que o VE não tem capacidade contráctil suficiente para superar o aumento da pós-carga, havendo diminuição da fracção de ejeção do VE (Arronow, 2007; Longo *et al.*, 2011).

Quando existe uma depressão da função contráctil miocárdica, torna-se quase impossível distinguir se a diminuição da fracção de ejeção do VE ocorre devido a essa depressão ou por aumento da pós-carga. É importante distinguir a causa, uma vez que a correcção cirúrgica geralmente não traz benefícios no primeiro caso (Arronow, 2007).

Com o aumento da espessura da parede ventricular e consequente diminuição da compliance, ocorre um aumento da pressão diastólica (por dificuldade no relaxamento do VE hipertrofiado) e, por isso, uma maior resistência ao enchimento ventricular esquerdo. Para superar essa resistência, é necessária uma maior contracção auricular esquerda, de maneira a formar-se um volume diastólico capaz de manter um DC adequado para suprir as capacidades metabólicas dos tecidos. Enquanto não ocorrer disfunção sistólica e a fracção de ejeção do VE se manter entre 50 a 75%, o doente permanece geralmente assintomático (Arronow, 2007; Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008; Grimard & Larson, 2008; Adegunsoye *et al.*, 2011; Longo *et al.*, 2011).

Contudo, a obstrução valvular vai evoluindo com o decorrer dos anos, pelo que quando a AVA decresce para valores iguais ou inferiores a 1cm^2 , essas alterações adaptativas do VE não são suficientes para superar o obstáculo e manter a função sistólica, ocorrendo

dilatação da câmara ventricular. Assim, a disfunção sistólica, isolada ou acompanhada de disfunção diastólica, resulta numa ICC, uma vez que a acumulação de sangue a montante da aurícula esquerda vai condicionar o aumento da pressão capilar pulmonar e, conseqüentemente, hipertensão pulmonar (responsável pela disfunção ventricular direita) (Arronow, 2007; Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008; Grimard & Larson, 2008; Longo *et al.*, 2011).

Numa percentagem considerável de idosos com EA, a fracção de ejeção permanece normal, sendo o principal problema, nestes doentes, a dilatação da aurícula esquerda e perda de contratilidade (disfunção diastólica) que pode condicionar um agravamento clínico agudo. Doentes com EA e disfunção diastólica têm melhor prognóstico do que aqueles com EA e disfunção sistólica, mas pior do que os doentes sem disfunção sistodiastólica (Arronow, 2007).

Entretanto, a hipertrofia do VE (HVE) vai conduzir a um aumento do consumo de oxigénio pelas células miocárdicas, ao mesmo tempo que o aumento da espessura do miocárdio vai resultar na compressão das artérias coronárias intramurais, responsáveis por suprir o endocárdio. Estas alterações, associadas a diminuição do enchimento diastólico das artérias coronárias, vão despoletar sintomas clássicos de angina de peito, mesmo na ausência de doença das artérias coronárias (Arronow, 2007; Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008; Grimard & Larson, 2008; Adegunsoye *et al.*, 2011; Longo *et al.*, 2011). De salientar, que doentes com coronariopatia, com ou sem lesão arteriosclerótica, têm uma maior probabilidade de desenvolver dilatação do VE e, conseqüentemente, disfunção sistólica (Arronow, 2007). Os corações hipertrofiados estão mais susceptíveis a lesão isquémica, originando enfartes mais extensos e revelando maiores níveis de mortalidade (Bonow *et al.*, 2008).

Com o agravamento da EA e da função sistólica, a maior dificuldade em manter o débito cardíaco durante o esforço e a vasodilatação sistémica (consequência do esforço),

resultam em hipotensão e síncope (Arronow, 2007; Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008; Grimard & Larson, 2008; Adegunsoye *et al.*, 2011; Longo *et al.*, 2011).

Diagnóstico

A EA pode permanecer silenciosa durante vários anos dada a capacidade do ventrículo esquerdo hipertrofiado para gerar pressões intraventriculares suficientemente elevadas, de maneira a manter um DC adequado às necessidades orgânicas (Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008; Grimard & Larson, 2008; Longo *et al.*, 2011). O aparecimento de sintomas, geralmente aparecendo entre a sexta e a oitava década de vida, constitui um sinal de mau prognóstico, com um decréscimo rápido da sobrevida (Longo *et al.*, 2011).

Os principais sintomas que caracterizam a doença incluem a dispneia de esforço ou outras manifestações de ICC, a angina de peito e a síncope de esforço (Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008; Longo *et al.*, 2011).

A angina de peito é considerado o sintoma mais comum nestes doentes, resultando do desequilíbrio entre as necessidades aumentadas de oxigénio no miocárdio e a diminuição do aporte sanguíneo pelas artérias coronárias (Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008; Grimard & Larson, 2008; Longo *et al.*, 2011).

Nos doentes idosos com EA é comum a presença concomitante de doença coronária, podendo existir em aproximadamente 50% destes doentes (Grimard & Larson, 2008). Contudo, a angina de peito também pode surgir na ausência de lesão das coronárias, devido ao desenvolvimento de HVE que comprime as coronárias e aumenta, simultaneamente, as necessidades energéticas do miocárdio. Ao mesmo tempo, ocorre diminuição do volume diastólico (por dificuldade no relaxamento do miocárdio durante a diástole), o que dificulta o enchimento diastólico das coronárias, favorecendo a isquémia do miocárdio (Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008; Grimard & Larson, 2008; Longo *et al.*, 2011).

A síncope nos doentes com EA pode ser mais frequentemente provocada por uma diminuição da perfusão cerebral após o esforço devido à hipotensão arterial decorrente da

vasodilatação sistémica e associada a um DC fixo (Arronow, 2007; Grimard & Larson, 2008).

Mecanismos associados a uma diminuição brusca do DC são também responsáveis pela ocorrência de síncope, durante o esforço ou o repouso, tais como a falência do VE, a fibrilhação auricular ou bloqueio auriculoventricular. O risco aumentado de isquémia cerebral transitória, quando existe EA associada a doença cerebrovascular, também favorece a ocorrência de síncope (Arronow, 2007).

A dispneia de esforço, por sua vez, resulta principalmente do aumento da pressão capilar pulmonar, causada pela elevação da pressão diastólica secundária à diminuição da compliance do VE (Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008; Grimard & Larson, 2008; Longo *et al.*, 2011).

Nos estadios mais tardios da doença, podem surgir sintomas característicos de insuficiência cardíaca esquerda, por falência do VE, como dispneia paroxística noturna, ortopneia ou edema pulmonar. Com o tempo, o aumento progressivo da pressão pulmonar (consequência do aumento da pressão diastólica esquerda) conduz à falência do ventrículo direito e, conseqüentemente, a uma ICC, constituindo um factor de muito mau prognóstico nestes doentes (Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008; Grimard & Larson, 2008; Longo *et al.*, 2011).

A hipertensão arterial, quando associada a doença coronária e a fibrilhação auricular crónica ou paroxística, pode contribuir para o desenvolvimento mais precoce de ICC, principalmente no idoso (Arronow, 2007).

Os sintomas desenvolvem-se, mais frequentemente, quando a AVA é inferior a 1,0 cm², isto é, na EA grave, assumindo a existência de uma grande variabilidade individual em relação ao valor da área valvular, na altura de aparecimento dos primeiros sintomas (Arronow, 2007; Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008; Grimard & Larson, 2008; Adegunsoye *et al.*, 2011).

Para além dos sintomas acima mencionados, é também de salientar a possibilidade de aparecimento de fenómenos embólicos, nomeadamente acidentes vasculares cerebrais (AVC) ou acidentes isquémicos transitórios (AIT), endocardite bacteriana e hemorragias gastrointestinais (atribuídas a disfunção plaquetar, defeitos na coagulação e malformações arteriovenosas – angiodisplasia do cólon no Síndrome de Heyde), que desaparecem com o tratamento cirúrgico (Arronow, 2007; Adegunsoye *et al.*, 2011; Chrysohoou *et al.*, 2011).

No doente idoso, a pesquisa destes sintomas revela-se mais difícil devido a redução da capacidade física, que pode mascarar ou atrasar o aparecimento de sintomas dependentes do esforço, ou a frequente atribuição dos mesmos a outras comorbilidades (Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008; Grimard & Larson, 2008; Adegunsoye *et al.*, 2011).

O aparecimento destes sintomas geralmente assinala o momento mais oportuno para a decisão terapêutica, dado o aumento de risco de enfarte agudo do miocárdio ou de morte cardiovascular ou súbita até 50% (Grimard & Larson, 2008).

Uma história clínica cuidadosa para investigação dos sintomas e um exame físico minucioso, constituem um elemento essencial na avaliação dos doentes com EA. Assim, a presença de um sopro sistólico na auscultação cardíaca, constitui um achado físico importante para o diagnóstico da EA (Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008; Grimard & Larson, 2008; Adegunsoye *et al.*, 2011; Longo *et al.*, 2011).

Trata-se de um sopro sistólico de ejeção em crescendo-decrescendo, mais audível na base do coração, particularmente no segundo espaço intercostal direito, com irradiação carotídea (Longo *et al.*, 2011). No idoso com EA calcificada é frequente a descoberta deste sopro, que pode ser mais audível no ápex e, por isso, mimetizar uma regurgitação mitral (fenómeno de Gallavardin) (Adegunsoye *et al.*, 2011; Longo *et al.*, 2011). Nestes doentes, a auscultação pode ser mais difícil, caso já exista ICC ou doença pulmonar (Arronow, 2007).

Nos doentes mais jovens pode-se encontrar um pulso carotídeo “parvus et tardus”

característico, que se refere a uma ascensão lenta e de baixa amplitude no pulso de pressão carotídeo, produzida pela dificuldade na passagem do sangue pela válvula obstruída para a aorta ascendente. Nos idosos com EA grave, a existência de artérias rijas não complacentes pode mascarar o aparecimento deste sinal (Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008; Grimard & Larson, 2008; Adegunsoye *et al.*, 2011; Longo *et al.*, 2011).

O desdobramento paroxístico do segundo som cardíaco com apagamento ou ausência do A2 (componente aórtico do segundo som cardíaco) ocorre também com frequência nesses idosos, dada a calcificação das cúspides valvulares que progride com a idade (Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008; Grimard & Larson, 2008; Adegunsoye *et al.*, 2011; Longo *et al.*, 2011).

A presença de um terceiro som cardíaco, em alguns doentes acima dos 65 anos, pode indicar disfunção sistólica do VE e aumento da pressão diastólica. Por sua vez, a presença de um quarto som cardíaco intenso, consequência do esforço da contracção auricular para um VE hipertrofiado, não tem grande valor prognóstico nestes doentes (Arronow, 2007).

A clínica e o exame objectivo, embora específicos da EA, não são suficientemente sensíveis para aferir o seu grau de gravidade. Assim, a ecocardiografia Doppler constitui o método mais frequente de detecção e avaliação da gravidade da estenose valvular (Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008).

Ecocardiografia Doppler

O ecocardiograma transtorácico bidimensional (ETT2D) é bastante útil para a avaliação primária da obstrução valvular, dada a sua versatilidade, baixo custo, não invasão e não ionização. Este exame não só confirma a presença e a etiologia da EA, como ainda permite a determinação da função e espessura da parede do ventrículo esquerdo, a detecção de

outras patologias valvulares associadas e, finalmente, providencia-nos importante informação prognóstica (Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008; Adegunsoye *et al.*, 2011). No idoso, a válvula aórtica calcificada, tipicamente degenerativa, é caracterizada pela estrutura tricúspide espessada e calcificada, mais ao nível da base, detectada pelo ecocardiograma (Otto, 2010; Longo *et al.*, 2011).

Geralmente, existe indicação para realização de ETT2D quando é detectado um sopro sistólico de grau igual ou superior a 3/6, ausência de A2 ou sintomatologia suspeita (Bonow *et al.*, 2008).

Os três principais marcadores ecocardiográficos indicadores de EA grave são:

- Válvula aórtica hiperecogénica com cúspides imóveis;
- Diminuição no grau de abertura máximo das cúspides (<8 mm no adulto);
- Presença de HVE, sem outra causa aparente.

Por sua vez, o Doppler é a técnica de eleição na determinação da gravidade, devendo ser tomada em consideração não só a AVA mas também a velocidade de fluxo transvalvular, o gradiente de pressão VE/Aorta e função ventricular (Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008; Adegunsoye *et al.*, 2011). Com recurso a uma equação de Bernoulli modificada, calcula-se um gradiente médio e um máximo instantâneos, através do registo da velocidade com que o sangue atravessa a válvula, a partir da utilização do Doppler de onda contínua. Os resultados obtidos pela ecocardiografia Doppler são fiáveis e facilmente reprodutíveis e, por norma, equivalem-se aos do cateterismo cardíaco (Arronow, 2007; Adegunsoye *et al.*, 2011; Chrysohoou *et al.*, 2011; Longo *et al.*, 2011).

O gradiente transvalvular está, por isso, dependente da gravidade da obstrução e do fluxo transvalvular, sendo máximo com a EA grave. Nos doentes com baixo DC, a EA pode ser grave, apesar do gradiente transvalvular baixo (Adegunsoye *et al.*, 2011; Chrysohoou *et al.*, 2011).

No entanto, vários estudos demonstraram que, durante a avaliação Doppler da válvula aórtica, os gradientes de pressão médio e máximo são medidos no momento da conversão máxima do fluxo, ao nível da área do orifício funcional, durante a sístole. O fenómeno de recuperação da pressão na altura da diástole não é considerado durante esta medição, resultando na sobrestimação destes gradientes. Teoricamente, os valores da AVA (que se refere ao orifício anatómico) e da área do orifício funcional deveriam coincidir, o que, na realidade, raramente se observa (Chrysohoou *et al.*, 2011).

As guidelines baseiam-se nestes gradientes e orifícios, obtidos geralmente por ecocardiografia Doppler, para a abordagem terapêutica no doente com EA. Assim, uma vez que este exame sobrestima a estenose, é possível que alguns doentes possam ser incorrectamente classificados, podendo ocorrer discrepâncias entre os resultados e a clínica (Adegunsoye *et al.*, 2011; Chrysohoou *et al.*, 2011).

A EA pode ser classificada em grave, moderada ou ligeira baseando-se nos valores de área de válvula aórtica, de gradiente pressão VE/Aorta e velocidade máxima de fluxo transvalvular (tabela 1).

<i>Gravidade</i>	<i>Gradiente de pressão VE/Ao</i>	<i>Velocidade máxima de fluxo transvalvular</i>	<i>AVA</i>
Grave	>40 mmHg	>4 m/Seg	<1 cm ²
Moderada	25-40 mmHg	3-4 m/Seg	1-1,5 cm ²
Ligeira	<25 mmHg	<3 m/Seg	1,5-2 cm ²

Tabela 1 – Classificação da gravidade da estenose aórtica. **Legenda** VE, ventrículo esquerdo; Ao, aorta ; AVA, área valvular aórtica.

Adaptado de Bonow *et al.* (2008).

O ecocardiograma transesofágico bidimensional, embora raramente necessário, fornece boa visualização da anatomia valvular, permitindo medições fiáveis nas situações em que a utilização do ETT2D está limitada pela ausência de uma janela transtorácica. Assim, deve ser ponderado quando as imagens do ETT2D são insatisfatórias (Adegunsoye *et al.*, 2011; Chrysohoou *et al.*, 2011; Longo *et al.*, 2011).

Por sua vez, o ETT tridimensional (ETT3D) tem vindo a ganhar maior relevância como complemento na avaliação por ETT2D, especialmente na população mais velha, uma vez que permite uma aferição rápida e não invasiva da gravidade da EA (especialmente nos casos em que os resultados do ETT2D são incompatíveis com a clínica), não sendo necessário recorrer ao Doppler para a medição dos gradientes de pressão.

Contudo, são poucos os estudos actuais disponíveis para a total compreensão do valor deste exame no diagnóstico da EA (Adegunsoye *et al.*, 2011).

Ecocardiograma com sobrecarga da Dobutamina

Nos doentes com EA de baixo fluxo/ baixo gradiente pode ser mais difícil diferenciar entre uma EA grave “verdadeira” e uma pseudoestenose aórtica (onde a válvula está apenas ligeira ou moderadamente estenótica, mas a estenose parece grave devido a limitação em determinar a doença em condições de baixo fluxo). O estudo com sobrecarga com dobutamina permite distinguir entre uma EA “verdadeira” de uma “pseudograve” e pode avaliar a reserva contráctil, um dos preditores mais fortes do prognóstico pós-cirúrgico (Bonow *et al.*, 2008; Chrysohoou *et al.*, 2011; Longo *et al.*, 2011).

Cateterismo cardíaco

O cateterismo cardíaco é executado principalmente como parte do estudo pré-

operatório de doentes que vão ser submetidos a substituição da válvula aórtica (SVA) (Bonow *et al.*, 2011).

Uma vez que o desenvolvimento da aterosclerose e EA partilham factores de risco e mecanismos fisiopatológicos comuns, foi estimado que mais de metade dos idosos acima dos 75 anos com EA sofre de doença coronária concomitante (Grimard & Larson, 2008). Vários estudos demonstraram recentemente o risco aumentado de aparecimento de eventos coronários nos doentes com EA, independentemente do grau de gravidade (Arronow, 2007; Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008; Longo *et al.*, 2011).

Num estudo de Arronow (2007), acima de 90% dos doentes com EA grave desenvolveram doença coronária num período de tempo de 20 meses. Portanto, torna-se essencial excluir a presença de doença coronária significativa com a coronariografia, no momento pré-peratório, de maneira a efectuar-se cirurgia de bypass coronário durante a SVA (Bonow *et al.*, 2008).

O cateterismo cardíaco apenas é usado para confirmar o grau de gravidade da EA, quando os resultados da ecocardiografia Doppler são inconclusivos e/ ou discordantes com outros achados clínicos. Contudo, este é um método invasivo com elevado risco de fenómenos embólicos cerebrais. Foi demonstrado que o risco de complicações fatais duplica quando a válvula aórtica é atravessada durante o cateterismo cardíaco (Adegunsoye, e tal, 2011).

Prova de esforço

A prova de esforço está contra indicada nos doentes sintomáticos com EA grave, mas pode ser de grande importância para a estratificação do risco nos doentes assintomáticos com EA grave. As guidelines afirmam essa importância e recomendam a não utilização desse

exame nos doentes sintomáticos sem estimacão definitiva do grau de gravidade, devido ao elevado risco de complicações (Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008).

No doente assintomático com EA, com uma história e exame clínico pouco esclarecedores, a prova de esforço pode identificar uma capacidade física limitada, respostas anormais na pressão arterial (aumento de pressão arterial $<20\text{mmHg}$) ou sintomas induzidos pelo esforço. Nesse sentido, este exame, apesar de ser relativamente seguro neste tipo de doentes, deve ser apenas realizado sob supervisão de um médico experiente e com controlo da pressão arterial e do registo electrocardiogáfico (Das *et al.*, 2005; Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008). Uma resposta hemodinâmica anormal (hipotensão ou incapacidade de aumentar a pressão arterial com o exercício) num doente com EA tem mau prognóstico (Das *et al.*, 2005; Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008).

Um estudo por Das *et al.* (2005) concluiu que todos os doentes assintomáticos com AVA $<1.2\text{cm}^2$ devem efectuar esta prova. Se for normal, a probabilidade de poderem vir a desenvolver sintomas num ano é baixa. Se ocorrer aparecimento de sintomas com o esforço, a probabilidade de aparecimento espontâneo num ano é de 79% em doentes activos com menos de 70 anos, recomendando-se a SVA. Nos doentes mais velhos e menos activos, o valor preditivo positivo deste exame é mais baixo, pelo que o aparecimento espontâneo dos sintomas constitui, nestes casos, o melhor critério para realização de cirurgia, especialmente se existir elevado risco cirúrgico.

Tomografia Computadorizada (TC)

A tomografia computadorizada também pode ser utilizada para avaliar a presença de doença coronária obstrutiva, de forma não invasiva, antes da SVA. A TC permite ainda obter imagens anatómicas de alta resolução do orifício aórtico e mede a área do orifício valvular

com recurso a planimetria directa. Também quantifica o cálcio intra-valvular e intra-aórtico, importante para a avaliação prognóstica (Vahanian *et al.*, 2007; Adeginsoye *et al.*, 2011). No idoso, a calcificação da válvula aórtica e das coronárias pode dificultar essa avaliação (Bettencourt *et al.*, 2009).

No entanto, esta técnica é incapaz de competir com a importância da ecocardiografia, na medida em que emite radiações ionizantes e não fornece informações em relação ao gradiente de pressão transvalvular, obtido pela ecocardiografia Doppler (Adegunsoye *et al.*, 2011).

Actualmente, a TC Multicorte é um método de imagem de eleição na selecção e exclusão de candidatos a implantação valvular aórtica percutânea, permitindo avaliação precisa da câmara de saída do VE, caracterização completa da raiz aórtica, da válvula aórtica e da artéria aórtica. Permite ainda avaliar com precisão os trajectos valvulares envolvidos na entrega de prótese valvular, antevendo complicações ou obstáculos ao procedimento (Pires de Moraes *et al.*, 2011).

Ressonância Magnética (RNM) cardíaca

Por sua vez, a RNM cardíaca fornece informação hemodinâmica através do mapeamento do fluxo e medições anatómicas excelentes, embora não esteja indicada na avaliação clínica de rotina da EA (Vahanian *et al.*, 2007; Adegunsoye *et al.*, 2011). Um estudo por Garcia *et al.* (2011) demonstrou recentemente que a RMN constitui uma alternativa não invasiva eficaz à ecocardiografia Doppler, quando os seus resultados são inconclusivos ou discordantes, para a aferição da gravidade da estenose.

Electrocardiograma (ECG)

Geralmente, o ECG não constitui um método fiável para investigação da EA, dada a variabilidade dos resultados entre os doentes com EA e a sobreposição com outras comorbilidades.

A principal alteração encontrada no ECG convencional nos doentes com EA grave é a HVE (em 85% destes doentes). Não existe uma correlação directa entre o ECG e a gravidade da estenose, pelo que a ausência de HVE não exclui obstrução grave, particularmente no caso do idoso com fibrose miocárdica significativa.

A inversão da onda T e a depressão do segmento ST, nas derivações com complexo QRS predominantemente positivo, são comuns. O ECG pode também detectar bloqueios do ramo, indicadores da extensão da calcificação para o sistema condutor cardíaco. No idoso com EA grave podem ser identificadas arritmias ventriculares complexas, com recurso ao holter, principalmente quando existe disfunção miocárdica, e que podem estar relacionadas com a maior incidência de eventos coronários *de novo*, nestes doentes. (Arronow, 2007; Longo et al., 2011).

Radiografia do tórax

A radiografia do tórax geralmente não revela um alargamento da silhueta cardíaca até decorridos vários anos de evolução de estenose. A HVE pode ser responsável pelo arredondamento do bordo do VE e ápex.

Frequentemente, pode ser observada uma dilatação supraestenótica da aorta, resultante do aumento da pós-carga. A calcificação na válvula aórtica está presente em, virtualmente, todos os idosos com EA hemodinamicamente significativa. Nos estadios mais tardios da

doença, quando se estabelece uma ICC, podem existir, para além do alargamento da silhueta cardíaca, sinais radiológicos de congestão ou hipertensão pulmonar (Arronow, 2007; Longo *et al.*, 2011).

Péptido Natriurético auricular (BNP)

O BNP e a sua pro-hormona NT-proBNP constituem, actualmente, biomarcadores de sofrimento miocárdico de grande interesse para a avaliação do doente assintomático com EA, uma vez que podem fornecer informação prognóstica em relação ao aparecimento de sintomas nessa população e prever o momento ideal para o tratamento cirúrgico (Bergler-Klein *et al.*, 2007; Bergler-Klein, 2009).

Um estudo por Bergler-Klein (2009) demonstrou que um BNP > 550 pg/mL (ou a subir rápida e progressivamente) pode prever a necessidade a curto prazo de SVA no doente assintomático com EA e fracção de ejeção do VE diminuída, mesmo na ausência de reserva contráctil. Mostrou ainda que o doseamento do PNB pré-operatório fornece informação sobre o prognóstico no pós-operatório.

Os mesmos autores demonstraram também que nos doentes com EA e baixo gradiente transvalvular, valores de BNP ≥ 550 pg/mL correspondiam a taxas de sobrevivência a um ano significativamente menores (Bergler-Klein *et al.*, 2007).

EA com baixo fluxo/ baixo gradiente

Na população de doentes com EA sintomática existe um subgrupo característico que exhibe uma EA grave com baixo gradiente médio associada a fracção de ejeção preservada ou reduzida.

Estudos recentes sugerem que até 30% dos doentes com EA grave podem demonstrar um fluxo transvalvular baixo, paradoxal a fracção de ejeção mantida (Dumesnil *et al.*, 2010; Herrmann *et al.*, 2011; Jander *et al.*, 2011; Lancellotti *et al.*, 2012).

Estes doentes são mais frequentemente mulheres idosas com VE pequenos e espessados e com uma fracção de ejeção normal ou próxima do limite inferior do normal ($\approx 50\%$) (Dumesnil *et al.*, 2010; Lancellotti *et al.*, 2012).

Aquando da avaliação ecocardiográfica, podem ser detectadas discrepâncias entre a AVA calculada (indicadora de uma EA grave) e gradiente de pressão médio (indicador de EA não grave) associadas a fracção de ejeção normal. Sendo assim, nestes doentes com AVA pequena ($<1\text{cm}^2$) e baixo fluxo ($V_{\text{max}} < 3.5\text{m/s}$) / baixo gradiente ($<30\text{mmHg}$), a distinção entre uma EA grave “verdadeira” ou uma ligeira/ moderada constitui um desafio diagnóstico e terapêutico. Pode haver uma subestimação da gravidade da estenose com atraso do tratamento cirúrgico, o que pode influenciar negativamente a sobrevida nestes doentes (Dumesnil *et al.*, 2010; Herrmann *et al.*, 2011; Jander *et al.*, 2011; Lancellotti *et al.*, 2012).

Vários estudos apontam a redução do DC (consequência da HVE) como a causa principal destas alterações, referindo que estes doentes representam um subgrupo de doentes com EA grave num estadio avançado com disfunção do VE e, portanto, com mau prognóstico e necessidade de intervenção cirúrgica a curto prazo (Dumesnil *et al.*, 2010; Herrmann *et al.*, 2011; Lancellotti *et al.*, 2012).

Recentemente, Jander *et al.* (2011) sugeriu, contrariamente aos estudos anteriores, que doentes com EA grave, baixo fluxo/ baixo gradiente e fracção de ejeção preservada apresentam uma sobrevida sobreponível à dos doentes com EA moderada, sem necessidade de SVA até ao aparecimento de sintomas.

Cannon *et al.* (1992) afirmou que a resistência valvular permite separar os doentes com EA grave daqueles com apenas doença moderada. Um estudo mais recente por

Mascherbauer *et al.* (2004) demonstrou que a resistência valvular era significativamente mais pequena nos doentes com EA pseudograve do que naqueles com EA grave “verdadeira”, concluindo que apesar da resistência valvular não ser superior à AVA calculada, pode ser útil no diagnóstico de uma EA grave “verdadeira” no doente com EA com baixo fluxo/ baixo gradiente.

Um estudo por Herrmann *et al.* (2011) com o objectivo de determinar o impacto da fibrose miocárdica sobre o gradiente e avaliar o prognóstico clínico nestes doentes, concluiu que os doentes com baixo gradiente transvalvular mostraram maior grau de fibrose miocárdica e pior prognóstico após SVA (relacionando valores baixos de BNP com melhores taxas de sobrevivência e risco de mortalidade inferior no pós-operatório). Concluiu ainda que, em combinação com parâmetros clínicos como a classe funcional do NYHA, o deslocamento do anel mitral constitui um marcador importante para a estimativa das consequências funcionais desse tipo de fibrose na função do VE, contribuindo particularmente para a diferenciação da gravidade da EA nos doentes com baixo fluxo/ baixo gradiente e fracção de ejeção preservada.

Contudo, também existem doentes com EA com baixo fluxo/ baixo gradiente e com redução da fracção de ejeção. Nos doentes com EA de baixo gradiente transvalvular e baixo DC, torna-se frequentemente necessário distinguir entre uma EA “verdadeira” ou uma pseudoestenose (AVA calculada pequena mas sem uma verdadeira EA) (Vahanian *et al.*, 2007, Bonow *et al.*, 2008, Monin *et al.*, 2003). Na primeira situação, uma doença valvular grave levou a uma disfunção grave do VE, pelo que a correcção da doença valvular primária pode levar à melhoria da função do VE.

Na segunda situação (pseudoestenose aórtica), uma função ventricular deprimida que se deve a outro processo, como doença coronária ou miocardiopatia idiopática, não permite a

abertura de uma válvula aórtica com estenose moderada e não grave (Vahanian *et al.*, 2007, Bonow *et al.*, 2008, Monin *et al.*, 2003).

De acordo com as guidelines, em doentes seleccionados com EA com baixo fluxo/baixo gradiente e disfunção do VE pode ser útil determinar o gradiente transvalvular e calcular a AVA, através da utilização de um agente inotrópico positivo, como a dobutamina, durante a avaliação ecográfica – ecocardiograma de sobrecarga. O objectivo consiste na avaliação da verdadeira gravidade da estenose e também na abordagem da reserva contráctil do miocárdio, parâmetro associado à sobrevida pós-cirúrgica (Vahanian *et al.*, 2007, Bonow *et al.*, 2008, Monin *et al.*, 2003).

Este estudo é baseado no conhecimento de que nos doentes com pseudoestenose, com a aplicação da dobutamina, ocorre aumento substancial do DC e da AVA calculada ($> 2\text{cm}^2$), com pequena ou nenhuma alteração do gradiente transvalvular. Nestes casos, é muito provável que a avaliação com o ecocardiograma Doppler (sem a dobutamina) sobestime a gravidade da estenose. Por outro lado, doentes com EA grave irão demonstrar um aumento proporcional do DC e do gradiente e aumento muito ligeiro da AVA. Estes são os doentes que apresentam melhor prognóstico com a SVA (Vahanian *et al.*, 2007, Bonow *et al.*, 2008, Monin *et al.*, 2003, Clavel *et al.*, 2008).

Monin *et al.* (2003) concluiu que, neste grupo de doentes, uma falha na reserva contráctil do miocárdio, demonstrada pelo aumento de fracção de ejeção $<20\%$, após a aplicação de dobutamina, anuncia muito mau prognóstico, independentemente do tratamento médico ou cirúrgico.

Devido ao elevado risco de mortalidade peri-operatória nestes doentes, a decisão cirúrgica deve ter em consideração elementos como co-morbilidades associadas, grau de calcificação valvular, extensão da doença coronária e real possibilidade de revascularização.

Em doentes com baixo gradiente e evidência de reserva contráctil, está aconselhada a intervenção cirúrgica, uma vez que a relação risco-benefício é favorável e se verifica melhoria de prognóstico a longo prazo (Monin *et al.*, 2003, Clavel *et al.*, 2008).

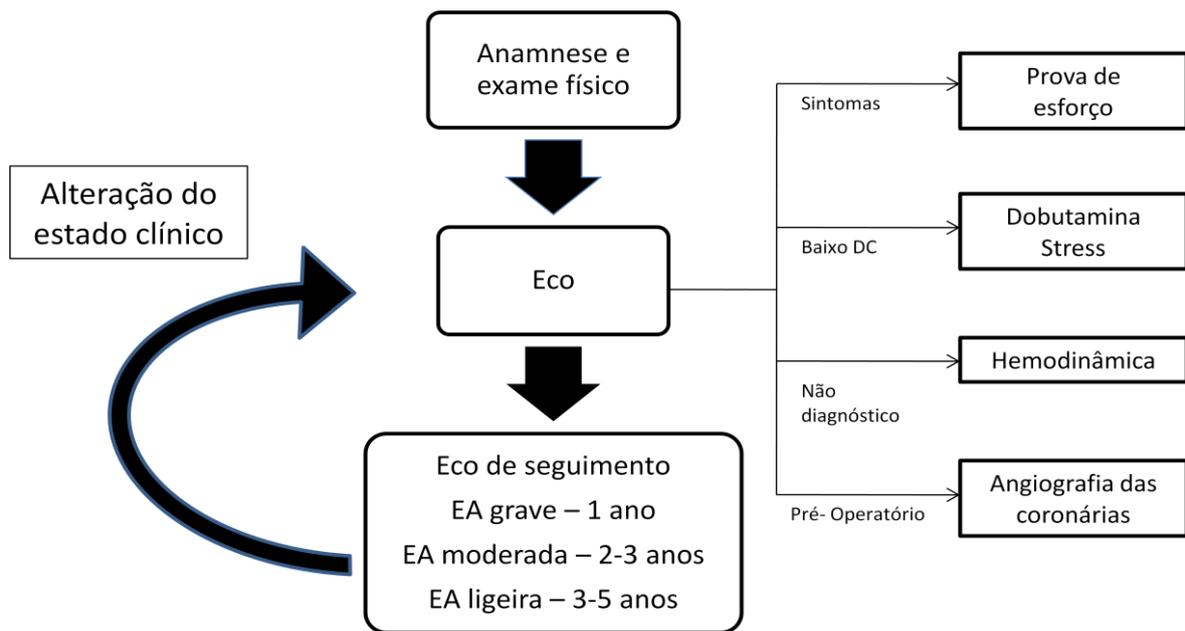


Figura 2 - Abordagem diagnóstica do doente com EA. **Legenda** Eco, ecocardiografia Doppler.

Adaptado de Otto (2010)

História Natural

A EA grave pode permanecer assintomática durante muitos anos (até 10 a 20 anos). A duração do período de latência é caracterizada por uma grande variabilidade inter-individual (Adegunsoye *et al.*, 2011).

Os doentes assintomáticos têm uma excelente sobrevida, independentemente da gravidade da EA, semelhante à da população geral da mesma faixa etária e com um risco preditivo de morte inferior a 1% ao ano (Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008).

O risco de morte súbita é substancialmente superior para os doentes sintomáticos (até 50%), comparado com o risco de 3 a 5% nos doentes assintomáticos (Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008; Adegunsoye *et al.*, 2011; Longo *et al.*, 2011).

A instalação de sintomas parece não estar apenas dependente da gravidade da estenose, mas resultar da interacção da alteração valvular com a disfunção sistólica e circulação periférica que condicione diminuição do DC (Pellikka *et al.*, 2005; Owen & Henein, 2011).

Vários factores foram identificados como preditores da progressão da doença, de moderada para grave: idade superior a 50 anos, grau de calcificação da válvula aórtica, doença coronária e velocidade do fluxo. Demonstrou-se ainda que a velocidade do fluxo transvalvular tem valor prognóstico em doentes assintomáticos, sendo que valores superiores a 4.5 m/s indicam uma probabilidade superior a 50% de desenvolvimento de sintomas ou morte nos próximos dois anos (Pellikka *et al.*, 2005; Owen & Henein).

O aparecimento da tríade sintomática clássica – angina, síncope e ICC – assinala um ponto crítico nesta patologia. Há um grande aumento da mortalidade que, em indivíduos não tratados, atinge cerca de 25% por ano, com um tempo de sobrevida médio de 4,5 anos para a angina, 2,6 anos para a síncope e um ano para a ICC (Adegunsoye *et al.*, 2011).

Tratamento médico

Até à data, não existem provas específicas de nenhum tratamento médico capaz de eficazmente atrasar a progressão da doença ou de melhorar o seu prognóstico (Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008; Parolari *et al.*, 2009; Elmariah & Mohler, 2010).

Doentes com ICC, síncope de esforço ou angina de peito associada a estenose moderada ou grave devem ser prontamente referenciados para SVA, que constitui a única alternativa terapêutica eficaz nos idosos (Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008).

Em doentes sintomáticos sem indicação cirúrgica não existe terapêutica que aumente a sobrevida, e a terapêutica médica disponível para o alívio sintomático é limitada e temporária (Arronow, 2007; Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008; Grimard & Larson, 2008).

Se existe evidência de congestão pulmonar, os doentes podem beneficiar de terapêutica com digitálicos, diuréticos ou inibidores da enzima de conversão de angiotensina (IECA). De facto, uma redução do volume venoso central e da pré-carga do VE pode ser eficaz em alguns dos doentes com sintomas de ICC. Contudo, estes fármacos devem ser usados com precaução, uma vez que a redução da pré-carga excessiva pode deprimir o DC e reduzir a pressão arterial sistémica. Estão particularmente sujeitos a este efeito indesejável, os doentes com EA grave devido à HVE (Arronow, 2007; Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008; Grimard & Larson, 2008).

Em doentes em edema pulmonar agudo por descompensação da ICC, no contexto de disfunção sistólica do VE marcada e de EA grave, podem ser usados nitratos em perfusão, com o intuito de diminuir rapidamente a congestão e melhorar a função cardíaca, devendo esta terapêutica ser instituída em unidades de cuidados intensivos, de forma a conseguir uma monitorização contínua (Arronow, 2007; Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008; Grimard & Larson, 2008).

A terapêutica com digitálicos não deve ser usada em doentes com ICC e com fracção de ejeção do VE normal, a não ser que haja necessidade imediata de controlo de uma frequência ventricular rápida associada a fibrilhação auricular. Nestas situações, deve evitar-se a utilização dos beta-bloqueadores ou dos bloqueadores dos canais de cálcio por deprimirem a função ventricular sistólica do VE (Arronow, 2007).

A grande maioria dos doentes idosos assintomáticos apresenta outras doenças cardiovasculares concomitantes (hipertensão arterial, fibrilhação auricular e doença das coronárias, mais frequentemente), que devem ser devidamente controladas (Grimard & Larson, 2008).

Aproximadamente 40% dos doentes com EA apresentam hipertensão arterial. Com a existência concomitante da hipertensão arterial, a pós-carga do VE aumenta, formando-se uma “dupla carga”, que resulta da associação da EA e do aumento da resistência vascular periférica (Arronow, 2007; Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008; Grimard & Larson, 2008; Longo *et al.*, 2011).

O tratamento da hipertensão arterial está recomendado nos doentes assintomáticos, uma vez que, com a diminuição pós-carga, observa-se uma maior abertura valvular aórtica e aumento do DC. Contudo, doentes com EA são particularmente sensíveis a alterações da pré-carga, da contractilidade ou do tónus vasomotor sistémico, pelo que o uso de anti-hipertensores deve ser instituído com precaução por risco de hipotensão. Dentro deste grupo de fármacos, recomendam-se os IECAS, uma vez que melhoram a tolerância ao esforço e reduzem a dispneia nos doentes sintomáticos com EA grave. Os bloqueadores dos canais de cálcio da classe das dihidropiridinas também podem constituir uma alternativa segura, na medida em que não deprimem a função do VE. Os diuréticos, por sua vez, devem ser usados cautelosamente devido ao risco de reduzirem o volume diastólico do VE e, conseqüentemente, o DC. Os alfa-bloqueantes devem ser evitados por provocarem hipotensão

e, eventualmente, síncope (Arronow, 2007; Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008; Grimard & Larson, 2008; Longo *et al.*, 2011).

Nos doentes com angina de peito pode estar indicado o uso cuidadoso de nitratos e beta-bloqueadores para melhoria sintomática (Arronow, 2007; Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008; Grimard & Larson, 2008).

Foi observado que a EA e calcificação da válvula aórtica estão associados a vários factores de risco cardiovasculares. (Elmariah & Mohler, 2010). De acordo com um estudo de Briand *et al.* (2006), o síndrome metabólico, sendo muito prevalente na população de doentes com EA, está relacionado com uma progressão mais rápida da doença e com pior prognóstico.

As guidelines recomendam a avaliação e modificação dos factores de risco cardiovasculares nestes doentes, tais como cessação tabágica, controlo da hipertensão arterial e diabetes Mellitus, exercício físico regular e moderado, peso corporal adequado, normalização dos níveis lipídicos séricos e profilaxia com aspirina nos doentes com risco de doença cardiovascular igual ou superior a 6% e com duração acima de dez anos (Bonow *et al.*, 2008; Otto, 2010).

Os doentes assintomáticos com EA grave devem evitar actividades físicas intensas ou desportos de competição, embora outras formas mais leves de exercício sejam relativamente seguras (Grimard & Larson, 2008).

Vários estudos procuraram determinar a eficácia do tratamento anti-deslipidémico no bloqueio ou atraso da progressão da EA valvular, com vista na redução da necessidade de SVA. O efeito da estatinas (inibidores da reductase HMG-CoA) foi avaliado em múltiplos estudos retrospectivos ou pequenos ensaios caso-controlo, com resultados pouco satisfatórios.

Apesar de um pequeno estudo português por Moura *et al.* (2008), ter sugerido que o uso das estatinas contribui, efectivamente, para a redução da calcificação das cúspides aórticas e atraso da progressão de estenose, três estudos randomizados, duplo-cegos,

controlados com placebo e com uma amostra de aproximadamente 2000 doentes, concluíram que o tratamento intensivo com terapêutica anti-deslipidémica não traz qualquer efeito benéfico para o prognóstico nem atrasa a progressão hemodinâmica da doença. (Cowell *et al.*, 2005, Rossebø *et al.*, 2008; Chan *et al.*, 2010)

Contudo, o uso das estatinas pode ser útil na prevenção primária ou secundária da doença coronária (Longo *et al.*, 2011).

Até à data, poucos estudos foram realizados para determinar a eficácia dos IECAS, ou antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA), no atraso da progressão da doença. Recentemente, um estudo suíço concluiu que doentes com EA medicados com IECAS demonstraram melhores taxas de sobrevida e diminuição da incidência de fenómenos cardiovasculares. No entanto, são necessários mais ensaios controlados, randomizados e prospectivos para a confirmação destes achados (Nadir *et al.*, 2011).

A profilaxia antibiótica para endocardite infecciosa está reservada para doentes com EA com antecedentes de endocardite ou que tenham sido submetidos a SVA (Longo *et al.*, 2011). Actualmente, já não é recomendada em todos os doentes com EA ou outras doenças valvulares adquiridas (Maganti *et al.*, 2010).

A descoberta de vários mecanismos potencialmente envolvidos na progressão da EA, conjuntamente com a informação clínica disponível, sugere que futuras perspectivas no tratamento farmacológico, para a regressão da calcificação, terão de ser multifactoriais e aplicáveis aos estádios iniciais da doença, uma vez que está comprovada a quase ineficácia do tratamento actual nos estádios mais avançados (Parolari *et al.*, 2009). Assim, tendo sido identificada a possível vantagem da modificação do metabolismo ósseo e do HDL/ Apo A1, aguardam-se novos ensaios clínicos que possam avaliar o seu papel no tratamento da EA (Elmariah & Mohler, 2010).

Tratamento cirúrgico

De acordo com as guidelines actuais (tabela 2), a substituição valvular constitui a primeira opção terapêutica em doentes sintomáticos com EA grave, sendo o único tratamento eficaz no alívio sintomático e aumento da sobrevida nos estadios mais avançados da doença.

	Classe
Doentes com EA grave e qualquer sintoma	IB
Doentes com EA grave com indicação para cirurgia de bypass coronário, aorta ascendente ou de outra válvula	IC
Doentes assintomáticos com EA e disfunção sistólica do VE (FejVE<50%), sem outra causa aparente	IC
Doentes assintomáticos com EA grave e prova de esforço sintomática	IIaC
Doentes assintomáticos com EA grave e prova de esforço com diminuição da TA abaixo do valor de base	IIaC
Doentes com EA moderada com indicação para cirurgia de bypass coronário, aorta ascendente ou de outra válvula	IIaC
Doentes assintomáticos com EA grave e calcificação valvular moderada a grave e progressão da velocidade de pico $\geq 0,3\text{m/s}$ por ano	IIaC
EA com gradiente $<40\text{ mmHg}$ e disfunção do VE com reserva contráctil	IIaC
Doentes assintomáticos com EA grave e prova de esforço com arritmias ventriculares complexas	IIbC
Doentes assintomáticos com EA grave e hipertrofia do VE $\geq 15\text{mmHg}$ (sem associação com HTA)	IIbC
EA com gradiente $<40\text{ mmHg}$ e disfunção do VE com reserva contráctil	IIbC

Tabela 2 - Indicações para SVA, baseada nas Guidelines da Sociedade Europeia de Cardiologia (Vahanian *et al.*, 2007). **Legenda** EA; estenose aórtica; Fej - Fracção de ejeção HTA – hipertensão arterial; SVA, substituição valvular aórtica; TA, tensão arterial.

As guidelines da *American College of Cardiology/ American Heart Association* (Bonow *et al.*, 2008) acrescentam ainda que a SVA pode estar recomendada em:

- Doentes com EA ligeira e indicação para cirurgia de bypass coronário, caso haja evidência de uma progressão rápida (calcificação valvular moderada ou grave);
- Doentes assintomáticos com EA grave e grande probabilidade de progressão rápida da doença (baseando-se na idade, calcificação e doença coronária) ou grande probabilidade de adiamento da SVA, no momento de aparecimento dos sintomas;
- Doentes assintomáticos com EA muito grave ($AVA < 0.6\text{cm}^2$, gradiente transvalvular $> 60\text{ mmHg}$ e velocidade de fluxo $> 5\text{m/s}$), caso exista um risco preditivo de morte $\leq 1\%$.

Estas guidelines referem ainda que a SVA não é capaz de prevenir a morte súbita no doente assintomático com EA não grave, apesar do baixo risco (Bonow *et al.*, 2008).

O alívio sintomático, a melhoria da qualidade de vida e o aumento da sobrevida são os principais objectivos da SVA. O seu sucesso previne o aparecimento de agudizações recorrentes da ICC, uma das principais causas para o maior número de internamentos hospitalares e perda de autonomia nestes doentes, particularmente nos idosos (Langanay *et al.*, 2011).

O tratamento cirúrgico constitui uma opção com bons resultados na estabilização hemodinâmica, na maioria dos doentes.

O tempo de sobrevida pós-cirúrgica está correlacionado com a função do VE pré-cirúrgica. Assim, o momento ideal para a actuação cirúrgica deve ser até três a quatro meses após o aparecimento de sintomas, de maneira a evitar-se a deterioração posterior da função do VE (Longo *et al.*, 2011).

No entanto, a SVA deve ser realizada em todos os doentes sintomáticos com EA grave, independentemente da gravidade da função do VE, uma vez que o tempo de sobrevida é superior com este tratamento em relação ao médico.

Com a SVA, a recuperação da fracção de ejeção ocorre nos primeiros seis meses após

a cirurgia e a HVE tende a diminuir em dezoito meses (Bonow *et al.*, 2008).

Uma selecção adequada de candidatos garante uma boa durabilidade da prótese valvular, mesmo em doentes idosos, quando devidamente seleccionados.

A escolha da prótese valvular depende principalmente da idade do doente e do risco hemorrágico associado à anticoagulação (Rahimtoola, 2010). Strassano *et al.* (2009) determinou que as próteses valvulares aórticas biológicas apresentavam uma durabilidade marcadamente inferior às valvulas mecânicas. Foi demonstrado que as próteses biológicas estão relacionadas com maiores taxas de falência e de necessidade de nova cirurgia, comparativamente às mecânicas.

No entanto, as próteses biológicas porcinas estão associadas a menor falência estrutural no idoso do que nos doentes mais jovens. Os doentes portadores de válvulas mecânicas geralmente necessitam de terapêutica anticoagulante por tempo indefinido. Por sua vez, os doentes com próteses biológicas podem ser tratados com aspirina, numa dose diária de 75-100 mg, a não ser que tenham fibrilação auricular, redução da fracção de ejeção do VE, episódio tromboembólico anterior ou condição de hipercoagulabilidade. (Arronow, 2007).

Assim, aproximadamente metade dos doentes com idade superior a 65 anos e 60% acima dos 90 anos recebe uma prótese valvular biológica, quando submetidos a SVA. O maior risco hemorrágico, decorrente da anticoagulação, e a menor taxa de deterioração da prótese biológica nos idosos, fazem com que o seu uso seja mais favorável nesta população (Adegunsoye *et al.*, 2011).

Um estudo com doentes idosos com idade superior a 80 anos e EA grave demonstrou uma melhoria significativa da sobrevida até cinco anos após SVA (68%), comparativamente aos que fizeram apenas tratamento conservador (22%) (Varadarajan *et al.*, 2006).

No entanto, apesar dos vários estudos confirmarem os benefícios do tratamento cirúrgico nos idosos, os critérios para a referência nestes doentes mantêm-se controversos.

Segundo a literatura actual, a idade avançada constitui um factor de risco cirúrgico independente, embora não exista idade limite para a realização da cirurgia valvular, na ausência de co-morbilidades (Langanay *et al.*, 2011).

De acordo com o *Euro Heart Survey*, a cirurgia valvular foi negada em 33% dos doentes idosos com EA grave sintomática. A idade avançada e a depressão do VE constituem os factores mais frequentemente utilizados para essa decisão (Lung *et al.*, 2003) (Lung *et al.*, 2005).

Para além dos factores anteriormente referidos, outras co-morbilidades influenciam a opção do tratamento médico em detrimento da cirurgia, sendo as mais valorizadas: uma redução marcada da capacidade funcional, insuficiência renal e/ ou hepática, doença pulmonar e demência pré-cirúrgicas (Varadarajan *et al.*, 2006; Bakaeen *et al.*, 2010; Langanay *et al.* 2011). A recusa dos doentes para realização da cirurgia também constitui uma causa importante dessa opção.

Um estudo por Langanay *et al.* (2011) demonstrou ainda que a classe funcional IV da NYHA, a falência ventricular direita e a fibrilhação auricular crónica, pré-operatórias, também podem constituir factores preditivos do risco cirúrgico.

Os recentes avanços cirúrgicos, nomeadamente com o aparecimento de opções minimamente invasivas, e o recurso a novas próteses valvulares, não se demonstraram suficientes para colmatar as dificuldades cirúrgicas que existem no tratamento dos doentes com elevado risco.

Nesse sentido, surgiu a necessidade de procedimentos alternativos, menos invasivos, particularmente para os doentes mais idosos e de maior risco.

Actualmente, os instrumentos de cálculo da mortalidade cirúrgica mais comumente utilizados são o “*European System Operative Risk Evaluation*” (EuroSCORE) e o “*Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality*” (STS-PROM). Os resultados obtidos pelo

EuroSCORE não são completamente fiáveis para a decisão da SVA, na medida em que não contempla algumas características cirúrgicas, tais como a acessibilidade anatómica (aorta de porcelana, radioterapia torácica ou cirurgia cardíaca anteriores), a capacidade funcional ou a idade biológica (Langanay *et al.*, 2009).

No EuroPCR 2009, concluiu-se que o EuroSCORE se encontrava desactualizado e que não diferenciava, com segurança, os doentes de alto e baixo risco. Por norma, o risco cirúrgico “verdadeiro” constitui aproximadamente 1/3 do valor calculado (Nissinen *et al.*, 2009). Apesar de sobrestimar o risco de mortalidade, o EuroSCORE permanece o instrumento de cálculo mais utilizado (Langanay *et al.*, 2009). Muito recentemente, foi disponibilizada uma nova versão, o EuroSCORE II, que promete superar esta limitação.

Todos os “scores” providenciam um método objectivo para quantificar o risco. Contudo, estes algoritmos foram construídos a partir de doentes submetidos a cirurgia, limitando a sua aplicabilidade aos doentes que não foram considerados aptos para SVA.

A avaliação do risco cirúrgico deve combinar o juízo clínico e um conjunto de vários scores (EuroSCORE \geq 15 - 20% e STS-PROM \geq 10%) (Leontyev *et al.*, 2009).

Na abordagem cirúrgica do idoso, é importante compreender que o envelhecimento não constitui um processo uniforme, existindo uma grande variabilidade interindividual da capacidade funcional. O risco associado à idade deve ser calculado individualmente para cada doente, de maneira a determinar a idade fisiológica e não somente a cronológica (Langanay *et al.*, 2011).

O conceito de implantação da válvula aórtica percutânea (TAVI, *Transcatheter Aortic Valve Implantation*) foi desenvolvido com a intenção de oferecer uma solução terapêutica aos doentes com EA grave que não são considerados bons candidatos para cirurgia.

A primeira prótese percutânea foi colocada numa situação de emergência por Cribier, em 2002. Desde então, esta técnica evoluiu significativamente, sendo actualmente uma

alternativa de tratamento em grupos de alto risco (Leon *et al.*, 2010).

A TAVI não está recomendada quando a esperança média de vida prevista é inferior a 1 ano (Vahanian *et al.*, 2008).

Actualmente, estima-se que acima 50 000 doentes de alto risco foram submetidos a TAVI, com resultados satisfatórios. De acordo com Grube *et al.* (2008), o sucesso do procedimento ronda os 95% e a mortalidade aos 30 dias varia entre os 5 e os 18%.

Recentemente, o ensaio PARTNER demonstrou que doentes idosos com EA grave não candidatos a cirurgia e submetidos a TAVI apresentavam menor taxa de mortalidade (31%) e número de internamentos hospitalares (22%), do que os doentes com tratamento médico (51% e 44%, respectivamente) (Leon *et al.*, 2010).

Um estudo por Wenaweser *et al.* (2011) confirmou que tanto a SVA cirúrgica como a TAVI estão associadas a maior qualidade de vida e melhoria sintomática (maior número de doentes assintomáticos ou na classe funcional I/ II da NYHA), comparativamente ao tratamento médico. Constatou ainda, que a incidência de fenómenos cardíacos e cerebrovasculares *major* foram significativamente inferiores com o tratamento cirúrgico.

Até à data, vários estudos demonstraram a eficácia da TAVI, quando comparada com a SVA cirúrgica, na medida em que as taxas de sobrevida foram sobreponíveis entre as duas, nos seis meses seguintes (Decourtes *et al.*, 2008) ou após um ano (Piazza *et al.*, 2009).

O primeiro estudo randomizado a comparar a cirurgia cardíaca convencional com a TAVI, em doentes com EA grave e com elevado risco de morte ou complicações, revelou uma taxa de mortalidade e melhoria da sintomatologia cardíaca semelhantes nos dois grupos, aos 30 dias e um ano (Smith *et al.*, 2011).

No entanto, o grupo transcater esteve associado a maior incidência de complicações vasculares e regurgitação aórtica paravalvular moderada a grave, confirmada pelo estudo por Wenaweser *et al.* (2011). Por sua vez, a cirurgia demonstrou maior número de hemorragias e

fibrilhação auricular.

Perante esta evidência, afirma-se que a TAVI constitui uma alternativa à cirurgia cardíaca convencional em doentes com EA e elevado risco cirúrgico, quando devidamente seleccionados.

Contudo, é necessária uma análise mais aprofundada relativamente à durabilidade a longo prazo da válvula percutânea implantada (que permanece incerta) e à elevada incidência de regurgitação aórtica paravalvular associada ao procedimento (Smith *et al.*, 2011), (Wenaweser *et al.*, 2011).

No futuro, esperam-se ainda mais estudos randomizados que possam determinar se a TAVI constitui uma alternativa à cirurgia convencional nos doentes com EA e baixo risco.

Finalmente, as guidelines actuais indicam que a valvulotomia aórtica poderá ser útil como uma ponte para a cirurgia nos doentes, hemodinamicamente instáveis, com EA grave ou como um tratamento paliativo nos não candidatos a cirurgia por co-morbilidades ou idade avançada (Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008; Longo *et al.*, 2011). Nestes doentes, a taxa de mortalidade associada ao procedimento ronda os 3 a 7 % (Longo *et al.*, 2011).

Esta técnica tem um efeito mínimo na abertura da válvula, originando uma melhoria hemodinâmica aguda e algum alívio sintomático, não existindo um impacto positivo na sobrevida dos doentes.

A elevada taxa de reestenose (mais de 80% em um ano) e o risco de complicações peri ou pós-cirúrgicas (perfuração, enfarte agudo do miocárdio e regurgitação aórtica grave), em aproximadamente 6% dos doentes, fazem com que a valvulotomia desempenhe um papel muito limitado no tratamento da EA degenerativa (Longo *et al.*, 2011).

Abordagem do doente sintomático

Os doentes com EA grave sintomáticos constituem o grupo em que a opção terapêutica é consensual (Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008).

Geralmente, 75% dos doentes sintomáticos com EA acabam por falecer em 3 anos, se não forem submetidos a SVA. Após a cirurgia, a sobrevida, corrigida para a faixa etária, é igual à do indivíduo saudável. Desta forma, o grande contraste entre uma taxa de mortalidade elevada, sem a cirurgia, e uma taxa de sobrevida semelhante à normal, após a cirurgia, torna a SVA o tratamento de primeira linha no doente com EA sintomática grave, quando não existem contra-indicações cirúrgicas (Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008).

No entanto, nem todos os doentes sintomáticos teoricamente indicados para SVA são submetidos a intervenção cirúrgica. Tal facto pode dever-se a uma sobrestimação do risco operatório ou a classificação incorrecta da gravidade hemodinâmica ou do estado sintomático (Iung *et al.*, 2005; van Geldorp *et al.*, 2009).

No doente com idade avançada, depressão do VE ou co-morbilidades concomitantes permanece a dúvida entre optar-se pelo tratamento conservador ou arriscar-se o cirúrgico (Varadarajan *et al.*, 2006; van Geldorp *et al.*, 2009; Bakaeen *et al.*, 2010; Langanay *et al.*, 2011)

De acordo com a literatura actual, uma das razões para diferir a SVA, nestes doentes, pode ser a existência de alguma resposta sintomática após início do tratamento médico. Contudo, a remissão sintomática, a idade avançada ou a depressão do VE não são suficientes para negar a cirurgia. Mesmo os doentes mais idosos podem ser operados com taxas de morbidade e mortalidade aceitáveis, obtendo uma qualidade de vida favorável (Iung *et al.*, 2005; Varadarajan *et al.*, 2006; van Geldorp *et al.*, 2009).

Com a evolução da TAVI e a demonstração de resultados prognósticos semelhantes à cirurgia convencional, surgiu uma nova alternativa cirúrgica nos doentes com risco demasiado

elevado para efectuar SVA cirúrgica. No entanto, aquando do cálculo desse risco, convém ter presente a grande variabilidade entre os modelos de risco e a sobrestimação dos resultados associado ao EuroSCORE (Nissinen *et al.*, 2009; Langanay *et al.*, 2011; Descoutures *et al.*, 2008, Piazza *et al.*, 2009; Smith *et al.*, 2011; Wenaweser *et al.*, 2011).

A tríade sintomática clássica (ICC, angina e síncope) foi reconhecida como uma manifestação muito tardia da doença que ocorre após uma sintomatologia inicial mais inespecífica. Vários doentes, que foram educados e monitorizados para aparecimento de sintomas, referiram uma tolerância ao exercício diminuída e dispneia ou tonturas de esforço (Otto, 2010). Frequentemente, existe uma subestimação da proporção de doentes sintomáticos, tratados conservadoramente.

No doente com EA, a existência de sintomatologia ligeira não exclui a referenciação para SVA (Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008). Quanto maior o período de tempo entre o aparecimento de sintomas e a intervenção cirúrgica, maior poderá ser o agravamento da função do VE global e maior será o risco cirúrgico, com real possibilidade de diferimento (Varadarajan *et al.*, 2006; van Geldorp *et al.*, 2009; Bakaeen *et al.*, 2010; Langanay *et al.*, 2011).

Assim, a avaliação mais cuidada e pormenorizada dos sintomas e a realização de uma prova de esforço podem ser fulcrais para um melhor prognóstico na EA.

Existem ainda casos em que a cirurgia não foi indicada em doentes diagnosticados com EA não grave, mas que, de acordo com as guidelines, deveria ter sido considerada grave (Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008). Uma vez que apenas os doentes com EA grave é que estão indicados para SVA (salvo algumas excepções), estes doentes mal classificados estão sujeitos a maior risco de deterioração do VE e morte súbita (van Geldorp *et al.*, 2009; Owen & Heinen, 2011).

Mesmo nos doentes com EA próxima do limiar grave, não está totalmente definido

que a atitude expectante constitui a alternativa mais eficaz. Tendo em conta que o gradiente transvalvular aumenta 10 a 15 mmHg / ano e que a AVA decresce 0.1 a 0.12 cm²/ ano, a EA *borderline* tornar-se-á grave no período de alguns meses ou no máximo num ano, ocorrendo maior disfunção do VE (van Geldorp, *et al.*, 2009)

O estudo do prognóstico com o tratamento conservador ou com o tratamento cirúrgico não é fácil, dada a grande inter-individualidade entre os doentes.

A sobrevida dos doentes apenas com tratamento médico sofre um declínio logo no primeiro ano, quando comparada com o grupo SVA (figura 3). No entanto, aquando da interpretação dos resultados, é necessário compreender-se que os doentes, a quem foi negada a cirurgia, apresentam logo à partida muito pior prognóstico, dado o seu elevado risco cirúrgico. Estes resultados dependem ainda da altura em que os doentes foram referenciados (maior o tempo de espera, pior o prognóstico), pelo que a história natural da EA, nestes doentes, é muito difícil de estudar (van Geldorp *et al.*, 2009).

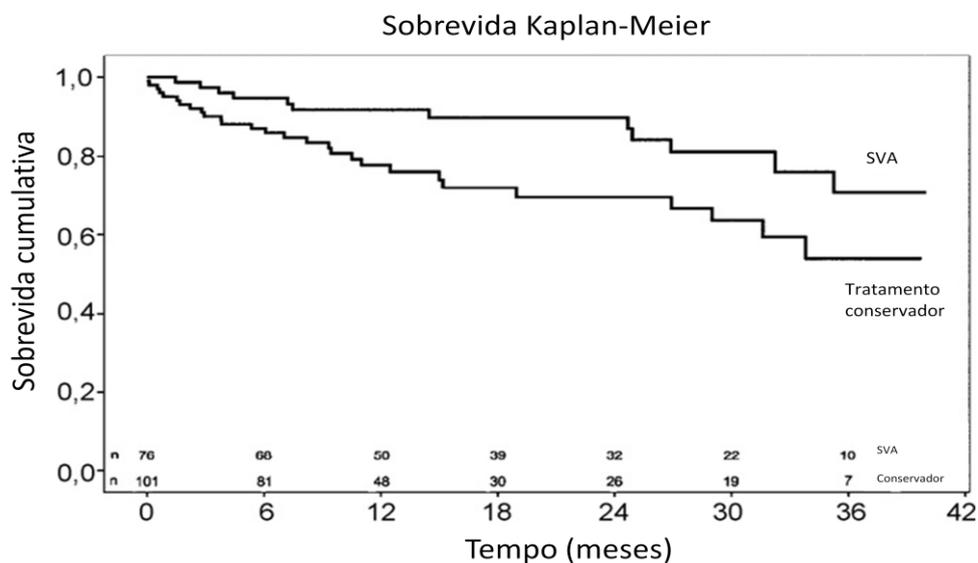


Figura 3 – Curva da sobrevida kaplan-meier para o grupo tratado conservadoramente e o grupo de SVA. **Legenda** SVA, substituição valvular aórtica.

Adaptado de van Geldorp *et al.* (2009)

A abordagem terapêutica no idoso sintomático com EA muito grave está frequentemente limitada à avaliação e tratamento médico. Vários autores recomendam a participação da Cirurgia, durante a estratificação do risco, de maneira a fazer uma selecção mais correcta dos doentes, que beneficiem da SVA, e, conseqüentemente, assegurar o melhor prognóstico possível (van Geldorp *et al.*, 2009; Bakaeen *et al.*, 2010; Langanay *et al.*, 2011).

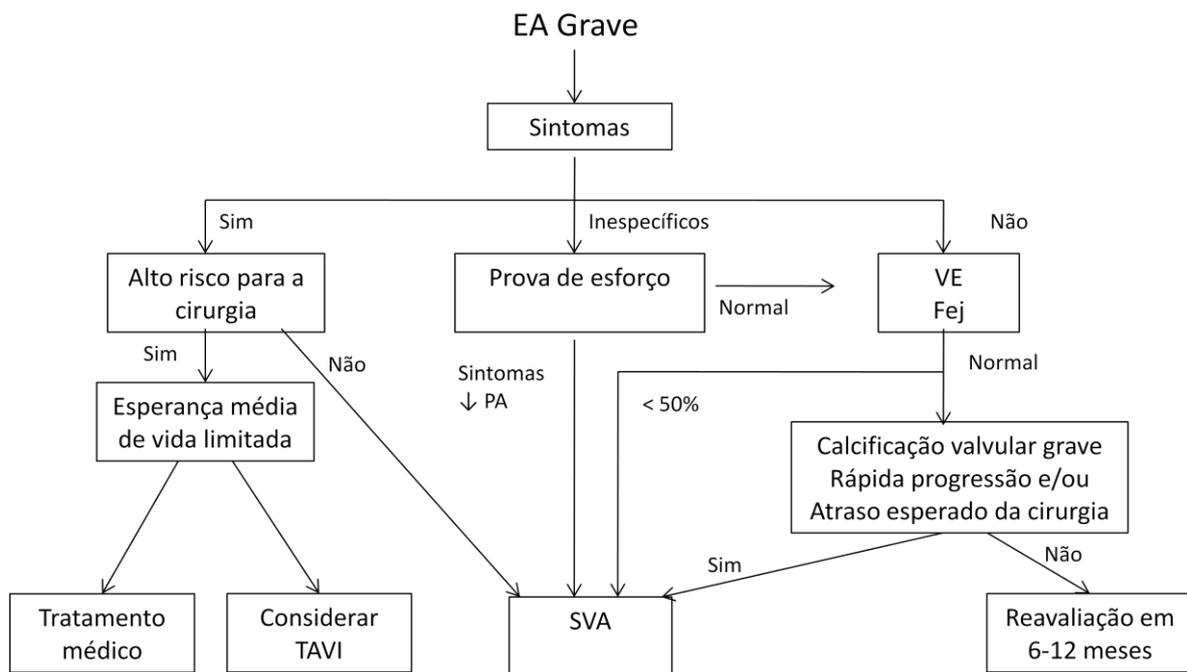


Figura 4 - Abordagem cirúrgica dos doentes com EA grave. **Legenda** Fej, fracção de ejeção; PA, pressão arterial; VE, ventrículo esquerdo; SVA, substituição valvular aórtica; TAVI, implantação da válvula aórtica percutânea.

Adaptada de Otto (2010).

Abordagem do doente assintomático

A abordagem do doente assintomático com EA grave pode constituir um desafio, na medida em que, ao contrário do que acontece no doente sintomático, não existe um momento oportuno estabelecido para a intervenção cirúrgica (Owen & Heinen *et al.*, 2011).

De acordo com as guidelines actuais, o tratamento conservador está indicado nestes doentes, com diferimento da cirurgia, até o desenvolvimento de sintomas ou caso cumpram outros critérios, tais como disfunção do VE (fracção de ejeção <50%), prova de esforço positiva ou intervenção coronária ou valvular concomitante (Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008).

Todos os doentes assintomáticos devem ser educados para o tipo de sintomas que poderão vir a desenvolver e devidamente alertados para contactar imediatamente o seu médico assistente aquando do seu aparecimento (Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008).

Recomenda-se ainda uma monitorização rigorosa com reavaliação por ecocardiografia transtorácica: anualmente, se EA grave; com intervalos de dois anos, se EA moderada; e cada 3 a 5 anos, se EA ligeira (Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008).

No entanto, durante esse período de espera, pode ocorrer um agravamento da função miocárdica ou desenvolvimento de co-morbilidades que inviabilizam a SVA. Assim, uma intervenção cirúrgica electiva precoce no doente assintomático com EA grave pode, teoricamente, reduzir a disfunção miocárdica progressiva (preditora de ICC ou da sobrevida após SVA) (Owen & Heinen *et al.*, 2011).

Tal como foi referido anteriormente, a cirurgia cardíaca foi negada em aproximadamente 1/3 dos doentes sintomáticos com EA grave, por elevado risco cirúrgico (Lung *et al.*, 2003, Lung *et al.*, 2005).

A intervenção cirúrgica oportuna no doente assintomático pode, por isso, reduzir a

probabilidade deste ser considerado não apto, na altura de aparecimento dos sintomas. Contudo, os possíveis benefícios da SVA no doente assintomático devem ser contrabalançados com o risco peri-cirúrgico a curto prazo e o risco posterior de tromboembolismo, hemorragia decorrente de anticoagulação e endocardite bacteriana (Jung *et al.*, 2003; Owen & Heinen, 2011).

Apesar do tratamento conservador no doente assintomático estar associado a baixo risco (morte súbita <1%), a taxa média de mortalidade cirúrgica na SVA ronda os 3 a 4% (Bonow *et al.*, 2008). Porém, esta mortalidade aumenta progressivamente com a idade, subindo até 9% no doente octogenário (Owen & Heinen, 2011).

Recentemente, foi sugerido que a SVA electiva precoce obtém, efectivamente, resultados mais favoráveis comparativamente à estratégia de “esperar pelo aparecimento de sintomas” com monitorização apertada. Esta diferença pode estar relacionada com a subestimação dos sintomas e/ ou da gravidade da doença (Brown *et al.*, 2008; Kang *et al.*, 2010; Owen & Heinen, 2011).

A identificação de preditores do prognóstico clínico permite uma estimativa relativa do momento ideal para a SVA, evitando-se os riscos inerentes ao procedimento e possíveis complicações protésicas valvulares.

Apesar de parâmetros ecocardiográficos não permitirem uma aferição exacta da altura do aparecimento dos sintomas, os doentes com uma velocidade de fluxo sanguíneo ≥ 4.5 m/ s, um decréscimo de 0.2 cm² da AVA, uma fracção de ejeção <50% e uma calcificação valvular grave apresentam maior risco de desenvolvimento de eventos cardíacos e pior prognóstico (Pellikka *et al.*, 2005).

Alguns doentes podem, inconscientemente, adaptar-se à menor tolerância ao esforço, reduzindo as suas actividades diárias, e negarem a presença de sintomas (Das *et al.*, 2005; Pai *et al.*, 2006; van Geldorp *et al.*, 2009; Owen & Heinen, 2011). Aproximadamente 1/3 dos

doentes assintomáticos desenvolvem sintomas quando submetidos a uma prova de esforço (Das *et al.*, 2005; Pai *et al.*, 2006; van Geldorp *et al.*).

No entanto, podem levantar-se dois problemas aquando da interpretação desta prova:

- A dor anginosa pode ser provocada por doença coronária, concomitante ou insuspeita, e mimetizar os sintomas de EA;
- A capacidade física do doente influencia os resultados da prova, com importância particular no idoso. A dispneia e a fadiga são sintomas pouco específicos e podem resultar de uma pobre preparação física e não da EA.

Os sintomas são subjectivos e dependem das expectativas do doente e do seu estilo de vida ou ainda de outras co-morbilidades que limitem a tolerância ao esforço (Pai *et al.*, 2006).

De acordo com as guidelines actuais, uma prova de esforço positiva constitui um critério para SVA. Por outro lado, os doentes com uma prova de esforço negativa são os “verdadeiros” assintomáticos com bom prognóstico, nos quais a atitude expectante é a mais indicada (Pai *et al.*, 2006; Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008).

Valores de BNP > 550 pg/mL (ou a subir rápida e progressivamente) podem prever a necessidade a curto prazo de SVA no doente assintomático com EA e, principalmente, com baixo gradiente transvalvular, correspondendo a taxas de sobrevivência a um ano menores (Bergler-Klein *et al.*, 2007).

O tamanho aumentado da aurícula esquerda representa um forte preditor independente do prognóstico nestes doentes com EA moderada a grave (Lancellotti *et al.*, 2012).

Os doentes assintomáticos que apresentam maior risco, de acordo com os preditores de prognóstico atrás mencionados, devem ser reavaliados a cada 6 meses (Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008; Lancellotti *et al.*, 2012).

Muito recentemente, um estudo por Lancellotti *et al.* (2012) propôs uma nova classificação da gravidade para o doente assintomático com EA grave, integrando a AVA e

padrões de baixo gradiente, que permitem melhor avaliação e caracterização do prognóstico clínico destes doentes.

Este estudo demonstrou, pela primeira vez, que o prognóstico dos doentes verdadeiramente assintomáticos (com prova de esforço negativa) e AVA $<1 \text{ cm}^2$ varia significativamente com as alterações dos baixos gradientes. Assim, formaram-se quatro classes: fluxo normal/ baixo gradiente, fluxo normal/ elevado gradiente, baixo fluxo/elevado gradiente e baixo fluxo/ baixo gradiente.

Os doentes com fluxo normal/ baixo gradiente ($< 40 \text{ mmHg}$) apresentaram o melhor prognóstico. Este achado foi relativamente frequente (31%) e está relacionado com preservação da função do VE, resultando em valores mais baixos de BNP. Portanto, sugeriu-se que este padrão identifica um grupo de doentes com uma EA menos grave ou com menor tempo de duração da doença. Nestes doentes, a relação risco-benefício favorece o tratamento médico.

Por sua vez, os doentes com fluxo normal/ elevado gradiente ($> 40 \text{ mmHg}$) constituiu o grupo mais prevalente (52%) e corresponde a doentes com EA mais grave e em estadios mais avançados da doença, apresentando valores mais elevados de BNP. Dada a grande incidência de eventos cardíacos e a elevada prevalência destes doentes, apesar da fracção de ejeção preservada, recomenda-se a optimização da estratificação do risco para uma correcta abordagem.

Nos doentes com baixo fluxo/ elevado gradiente (15%), foi detectado um DC $<35 \text{ mL/m}^2$, associado a fracção de ejeção preservada. Neste grupo, o elevado risco de eventos cardíacos (duas vezes superior ao primeiro grupo) e os valores elevados de BNP indicam que o impacto do aumento da pós-carga sobre o VE é provavelmente superior ao que a fracção de ejeção do VE insinua. Assim, o baixo fluxo pode representar um marcador de disfunção miocárdica intrínseca.

Finalmente, o padrão de baixo fluxo/ baixo gradiente foi observado em 7% dos doentes e representa o pior prognóstico.

É caracterizado por um gradiente de pressão <40 mmHg, um DC <35mL/m², uma AVA <1cm² e uma fracção de ejeção preservada. Está associado a uma remodelação do VE concêntrica pronunciada, cavidades do VE mais pequenas, aumento da pós-carga do VE global e prognóstico reservado.

A sobrevida sem SVA, aos 3 anos, foi cinco vezes inferior à dos doentes com fluxo normal/ baixo gradiente e o risco de eventos cardíacos foi também quase cinco vezes superior ao dos doentes com fluxo normal/ elevado gradiente.

Este padrão está associado a maior incerteza na estimativa da gravidade, conduzindo frequentemente à sua subestimação, nestes doentes, com adiamento da SVA. Recomenda-se um seguimento mais rigoroso (com avaliação ecocardiográfica todos os 6 meses) e recurso a investigação complementar (monitorização dos níveis de BNP, ecocardiografia, medição do “score” de cálcio).

Kang *et al.*, (2010) demonstrou que a SVA precoce, em detrimento do tratamento conservador expectante, nos doentes assintomáticos com fracção de ejeção preservada, está associada a maior sobrevida a longo prazo com recuperação da função e do tamanho do VE favorável.

A disfunção miocárdica irreversível, por falha terapêutica, constitui a maior preocupação nestes doentes, pelo que a avaliação cuidada do VE e a correcta estratificação do risco são essenciais (Lancellotti *et al.*, 2012).

Finalmente, doentes com EA grave e baixo fluxo/ baixo gradiente podem apresentar-se com redução da fracção de ejeção (Vahanian *et al.*, 2007; Bonow *et al.*, 2008; Monin *et al.*, 2003, Clavel *et al.*, 2008). Nestes doentes, é necessário fazer-se a distinção entre uma EA grave e uma pseudoestenose, a partir da utilização da dobutamina (ecocardiograma de

sobrecarga). Os doentes com EA grave apresentam melhor prognóstico com a SVA (ver secção EA com baixo fluxo/ baixo gradiente).

Considerações finais

A elevada incidência da EA nas faixas etárias mais avançadas faz com que esta seja considerada uma doença do idoso. Com o aumento da esperança média de vida e do envelhecimento da população mundial, a EA constitui um problema de saúde crescente no idoso, com um impacto significativo na economia.

As decisões terapêuticas relativas a esta doença baseiam-se principalmente na existência de sintomas e critérios de gravidade obtidos por ecocardiografia Doppler. Contudo, a detecção de discrepâncias entre a clínica e parâmetros ecocardiográficos pode dificultar a avaliação dos doentes, resultando em erros de classificação. Presentemente, vários estudos procuram superar essas dificuldades, a partir da análise mais profunda de outros exames que possam vir a constituir alternativas fiáveis à Ecocardiografia Doppler.

Apesar da ineficácia do tratamento médico na prevenção e no atraso da progressão da doença, aguardam-se novas modalidades farmacológicas que revolucionem a abordagem terapêutica do doente com EA.

Actualmente, as baixas taxas de mortalidade peri ou pós-cirúrgicas no idoso comprovam que a intervenção cirúrgica não deve ser negada nesses doentes com base apenas na idade avançada. Outros factores devem ser ponderados, aquando dessa decisão, tais como a existência de co-morbilidades, a esperança de vida prevista e as dúvidas do doente. Cada doente deve ser perspectivado como uma entidade individual.

Apesar da evolução e dos resultados favoráveis associados à TAVI no doente com EA grave e elevado risco cirúrgico, a cirurgia cardíaca convencional permanece o tratamento de primeira linha. No futuro, são previstos novos estudos que permitam determinar o valor da TAVI como alternativa no doente sintomático com EA grave e baixo risco.

A decisão do momento oportuno para a SVA no doente assintomático com EA grave ainda não está completamente definida. Provas recentes dos benefícios de uma intervenção

cirúrgica electiva precoce, no prognóstico destes doentes, apontam para futuras alterações na sua estratégia terapêutica com a menor adopção de uma atitude conservadora expectante.

Recentemente, foi identificado um grupo de doentes assintomáticos com padrões de baixo fluxo/ baixo gradiente e fracção de ejeção preservada, associados a doença avançada e pior prognóstico. As dificuldades diagnósticas e terapêuticas, nestes doentes, exigem uma avaliação mais profunda da gravidade da EA, com a integração do padrão de baixo gradiente na medição clássica da AVA, para melhor caracterização do prognóstico clínico.

Em conclusão, o aumento da prevalência da EA no idoso e as suas repercussões a nível da saúde e da economia determinaram a necessidade de aperfeiçoar a abordagem diagnóstica e terapêutica nestes doentes.

Referências bibliográficas

1. Adegunsoye A, Mundkur M *et al.* Echocardiographic evaluation of calcific aortic stenosis in the older adult. *Echocardiography*. 28:117-129.
2. Arronow WS (2007) Valvular aortic stenosis in the elderly. *Cardiol Rev*. 15:217-25.
3. Bakaeen FG, Chu D *et al.* (2010) Severe aortic stenosis in a veteran population: treatment considerations and survival. *Ann Thorac Surg*. 89:453-458.
4. Beckmann E, Grau JB, Sainger R, Poggio P, Ferrari G (2010) Insights into the use of biomarkers in calcific aortic valve disease. *J Heart Valve Dis* 19:441-452.
5. Bergler-Klein J (2009) Natriuretic peptides in the management of aortic stenosis. *Curr Cardiol Rep*. 11:85-93.
6. Bergler-Klein J, Mundigler G *et al.* (2007) B-type natriuretic peptide in low-flow, low-gradient aortic stenosis: relationship to hemodynamics and clinical outcome: results from the Multicenter Truly or Pseudo-Severe Aortic Stenosis (TOPAS) study. *Circulation*. 115:2848-2855.
7. Bettencourt N, Rocha J *et al.* (2009) Multislice computed tomography in the exclusion of coronary artery disease in patients with presurgical valve disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2:306-313.
8. Briand M, Lemieux I *et al.* (2009) Metabolic syndrome negatively influences disease progression and prognosis in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 47:2229-2236
9. Brown ML, Pellikka PA *et al.* (2008) The benefits of early valve replacement in asymptomatic patients with severe aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 135:308-315.
10. Cannon JD Jr, Zile MR, Crawford FA Jr, Carabello BA (1992) Aortic valve resistance as an adjunct to the Gorlin formula in assessing the severity of aortic stenosis in

- symptomatic patients. *J Am Coll Cardiol.* 20:1517-1523.
11. Chan KL, Teo K *et al.* (2010) Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation.* 121:306-314.
 12. Chrysohoou C, Tsiachris D, Stefanadis C (2011) Aortic stenosis in the elderly: challenges in diagnosis and therapy. *Maturitas.* 70:349-353.
 13. Clavel MA, Fuchs C *et al.* (2008) Predictors of outcomes in low-flow, low-gradient aortic stenosis: results of the multicenter TOPAS Study. *Circulation.* 118:234-242.
 14. Cowell SJ, Newby DE *et al.* (2005) A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med.* 352:2389-2397.
 15. Das P, Rimington H, Chambers J (2005) Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J* 26:1309-1313.
 16. Descoutures F, Himbert D *et al.* (2008) Contemporary surgical or percutaneous management of severe aortic stenosis in the elderly. *Eur Heart J.* 29:1410-1417.
 17. Dumesnil JG, Pibarot P, Carabello B (2010) Paradoxical low flow and/or low gradient severe aortic stenosis despite preserved left ventricular ejection fraction: implications for diagnosis and treatment. *Eur Heart J.* 31:281-289.
 18. Elmariah S, Mohler ER 3rd (2010) The Pathogenesis and treatment of the valvulopathy of aortic stenosis: Beyond the SEAS. *Curr Cardiol Rep.* 12:125-132.
 19. Freeman RV, Otto CM. (2005) Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 111:3316-3326.
 20. Garcia J, Kadem L *et al.* (2011) Comparison between cardiovascular magnetic resonance and transthoracic Doppler echocardiography for the estimation of effective orifice area in aortic stenosis. *J Cardiovasc Magn Reson.* 28;13:25.
 21. Goldbarg SH, Elmariah S, Miller MA, Fuster V (2007) Insights into degenerative

- aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 50:1205-1213.
22. Grimard BH, Larson JM (2008) Aortic stenosis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 78:717-724
 23. Grube E, Buellesfeld L *et al.* (2008) Progress and current status of percutaneous aortic valve replacement: results of three device generations of the CoreValve Revalving system. *Circ Cardiovasc Interv*. 1:167-175.
 24. Herrmann S, Störk S *et al.* (2011) Low-gradient aortic valve stenosis myocardial fibrosis and its influence on function and outcome. *J Am Coll Cardiol*. 58:402-412.
 25. Iung B, Baron G *et al.* (2003) A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 24:1231-1243.
 26. Iung B, Cachier A *et al.* (2005) Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J*. 26:2714-2720.
 27. Jander N, Minners J *et al.* (2011) Outcome of patients with low-gradient "severe" aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation*. 123:887-895.
 28. Kang DH, Park SJ *et al.* (2010) Early surgery versus conventional treatment in asymptomatic very severe aortic stenosis. *Circulation* 121:1502-1509.
 29. Lancellotti P, Magne J *et al.* (2012) Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis: insights from the new proposed aortic stenosis grading classification. *JACC* 59: 235-243.
 30. Langanay T, Flécher E *et al.* (2011) Aortic valve replacement in the elderly: the real life. *Ann Thorac Surg*. 93:70-77.
 31. Leontyev S, Walther T *et al.* (2009) Aortic Valve Replacement in Octogenarians: Utility of Risk Stratification With EuroSCORE. *Ann Thorac Surg*. 87: 1440-1445.
 32. Longo D, Fauci AS *et al.* (2011) Valvular Heart disease: Aortic Stenosis. In:

Harrison's Principals of Internal Medicine, 18th Edition: www.accessmedicine.com.

33. Maganti K, Rigolin VH, Sarano ME, Bonow RO (2010) Valvular heart disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 85:483-500.
34. Mascherbauer J, Schima H *et al.* (2004) Value and limitations of aortic valve resistance with particular consideration of low flow-low gradient aortic stenosis: an in vitro study. *Eur Heart J.* 25:787-793.
35. Monin JL, Quéré JP *et al.* (2003) Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation.* 108:319-324.
36. Moura LM, Ramos SF *et al.* (2006) Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis. *JACC.* 49: 554-561.
37. Nadir MA, Wei L *et al.* (2011) Impact of renin-angiotensin system blockade therapy on outcome in aortic stenosis. *JACC.* 58: 570-576.
38. Ngo DT, Sverdlov AL, McNeil JJ, Horowitz JD (2009) Determinants of occurrence of aortic sclerosis in an aging population. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2:919-927.
39. Nissinen J, Biancari F, Wistbacka J, Loponen P, Teittinen K, Tarkiainen P, Koivisto S, Tarkka M (2009) Is it possible to improve the accuracy of EuroSCORE?. *Eur J Cardiothorac Surg.* 36: 799-804.
40. Otto CM (2010) Calcific aortic valve disease: new concepts. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 22:276-284.
41. Owen A, Henein MY (2011) Challenges in the management of severe asymptomatic aortic stenosis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 40:848-850.
42. Pai RG, Kapoor N *et al.* (2006) Malignant natural history of asymptomatic severe aortic stenosis: benefit of aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 82:2116-2122.
43. Pai RG, Kapoor N, Bansal RC, Varadarajan P (2006) Malignant natural history of

asymptomatic severe aortic stenosis: benefit of aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 82:2116-2122

44. Parolari A, Loardi C *et al.* (2009) Nonrheumatic calcific aortic stenosis: an overview from basic science to pharmacological prevention. *Eur J Cardiothorac Surg.* 35:493-504.
45. Pellikka PA, Sarano ME, *et al.* (2005) Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation* 111:3290-3295
46. Piazza N, van Gameren M *et al.* (2009) A comparison of patient characteristics and 30-day mortality outcomes after transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement for the treatment of aortic stenosis: a two-centre study. *EuroIntervention.* 5:580-588
47. Pires de Morais G, Bettencourt N *et al.* (2011) Multislice computed tomography in the selection of candidates for transcatheter aortic valve implantation *Rev Port Cardiol.* 30:717-726.
48. Rahimtoola SH (2010) Choice of prosthetic heart valve in adults an update. *JACC Cardiovasc Imaging.* 3:563-566
49. Rajamannan NM, Bonow RO, Rahimtoola SH (2007) Calcific aortic stenosis: an update. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 4:254-262
50. Rossebø AB, Pedersen TR, *et al.*, (2008) Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med.* 359:1343-1356.
51. Smith CR, Leon MB *et al.* (2011) Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 364:2187-2198.
52. Stassano P, Di Tommaso L (2009) Aortic valve replacement: a prospective randomized evaluation of mechanical versus biological valves in patients ages 55 to

70 years. *J Am Coll Cardiol.* 54:1862-1868

- 53.** Vahanian A, Alfieri O *et al.* (2008) Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European association of cardio-thoracic surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *EuroIntervention.* 4:193-199
- 54.** Vahanian A, Baumgartner H, *et al.* (2007) Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: the Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 28:230-268.
- 55.** van Geldorp MW, van Gameren M, *et al.*, (2009) Therapeutic decisions for patients with symptomatic severe aortic stenosis: room for improvement? *Eur J Cardiothorac Surg.* 35:953-957
- 56.** Varadarajan P, Kapoor N *et al.* (2006) Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg.* 82:2111-2115.
- 57.** Varadarajan P, Kapoor N *et al.* (2006) Survival in elderly patients with severe aortic stenosis is dramatically improved by aortic valve replacement: Results from a cohort of 277 patients aged \geq 80 years. *Eur J Cardiothorac Surg.* 30:722-727
- 58.** Wenaweser P, Pilgrim T Clinical outcomes of patients with severe aortic stenosis at increased surgical risk according to treatment modality. *JACC.* 58:2151-2162.