



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JOSÉ MIGUEL BASTOS DIAS FERRÃO

***ESTENOSE VALVULAR AÓRTICA EM DOENTES
ASSINTOMÁTICOS***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOTORÁCICA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSOR DOUTOR GONÇALO FREITAS COUTINHO
DR. PEDRO MARQUES CORREIA

JANEIRO 2017

ESTENOSE VALVULAR AÓRTICA EM DOENTES ASSINTOMÁTICOS

José Miguel Bastos Dias Ferrão

Mestrado Integrado em Medicina

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

e-mail: josem_ferrao@hotmail.com

ÍNDICE

Resumo	3
Abstract	5
Índice de Abreviaturas	7
Introdução	9
Material e Métodos	11
Discussão	12
Severidade da Estenose Aórtica	12
História Natural da Estenose Aórtica	13
Indicações Internacionais	14
Morte Súbita em doentes assintomáticos com Estenose Aórtica	21
Critérios Ecocardiográficos	22
Prova de esforço em doentes assintomáticos com Estenose Aórtica	23
TC e RM em doentes assintomáticos com Estenose Aórtica	24
Biomarcadores	25
Ensaio Clínicos	26
Conclusão	27
Agradecimentos	28
Referências Bibliográficas	29

RESUMO

A estenose valvular aórtica (EA) tornou-se a patologia valvular cardíaca mais frequente nos países da Europa e América do Norte. O envelhecimento da população aliado ao aumento da esperança de vida contribui de forma cabal para este facto, pelo que a sua prevalência tende a progredir, prevendo-se um aumento durante a próxima década.

Para a sua deteção precoce, foi necessário rever os meios complementares para o diagnóstico da EA, tais como, os dados ecocardiográficos, a prova de esforço, biomarcadores e exames de imagem mais específicos, como a TC e RM.

O principal objetivo deste artigo de revisão é determinar o momento ideal para substituir a válvula aórtica ainda com o doente sem nenhuma sintomatologia, apresentando algum espírito crítico em relação às indicações internacionais vigentes. De igual modo, pretende-se apresentar novos exames e métodos diagnósticos, aplicados a este contexto, tais como impedância valvuloarterial, o *strain* longitudinal, a RM e a TC, que possam servir de fatores prognósticos destes doentes e incluídos em futuras *guidelines*.

Foram comparadas as últimas indicações americanas vs europeias e discutidas algumas das suas limitações, como por exemplo, terem por base estudos pequenos e retrospectivos. Assim, impõe-se a necessidade da realização de estudos prospetivos e randomizados, tal como o primeiro ensaio clinico randomizado que já está a ser realizado desde 2016.

Por conseguinte, proponho-me a realizar um artigo de revisão sobre este tema, que é bastante atual e promete ser alvo de aprofundamento num futuro próximo, uma vez que a abordagem destes doentes permanece incerta e controversa.

Para a concretização da presente revisão de literatura, foi realizada uma pesquisa a partir de livros de texto, *guidelines* e artigos científicos publicados em revistas, jornais e websites de referência, acerca do presente tema desde Janeiro de 1995 até Janeiro de 2017.

Palavras-Chave: Válvula Aórtica; Estenose Valvular Aórtica; Substituição Valvular Aórtica; Assintomático; Prognóstico.

ABSTRACT

Aortic stenosis has become the most common cardiac valve disease in European and North American countries. The aging of the population coupled with the increase in life expectancy makes a major contribution to this, and its prevalence is therefore likely to rise in the upcoming years.

For its early detection, it was necessary to review the diagnostic studies of AS, such as echocardiographic data, stress test, biomarkers and more specific imaging tests, such as CT and MRI.

The main objective of this review article is to determine the ideal moment to replace the aortic valve when the patient does not present any symptomatology, bearing in mind some critical spirit in relation to the current international recommendations. In addition we will present new data concerning other diagnostic modalities such as valvuloarterial impedance, longitudinal strain, MRI and CT, that could aid on determining prognostic factors for early intervention.

The different American and European indications are compared and some of their limitations are discussed, namely the inclusion of small and retrospective studies. Hence, it is necessary to carry out prospective and randomized studies, such as the first trial that is already being conducted since 2016.

Therefore, I propose to do a review article on this subject, which is quite contemporary and promising in the near future, since the management of these patients remains uncertain and controversial.

For the accomplishment of the present literature review, a research was done from textbooks, guidelines and scientific articles published in magazines, newspapers and reference websites about the present theme, since January 1995 until January 2017.

Key-Words: Aortic Valve; Aortic Valve Stenosis; Aortic Valve Replacement;
Asymptomatic; Prognosis.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AHA, *American Heart Association*

AVA, Área Valvular Aórtica

BNP, Péptido Natriurético tipo B

DAC, Doença Arterial Coronária

EA, Estenose Valvular Aórtica

ESC/ EACTS, *European Society of Cardiology/ European Association for Cardio-Thoracic Surgery*

FEVE, Fração de Ejeção Ventricular Esquerda

HVE, Hipertrofia Ventricular Esquerda

IC, Insuficiência Cardíaca

MDCT, *Multidetector Computed Tomography*

NT-proBNP, Porção N-Terminal do pro-Peptídeo Natriurético tipo B

NYHA, *New York Heart Association*

PA, Pressão Arterial

RM, Ressonância Magnética

SVA, Substituição Valvular Aórtica

TAVI, *Transcatheter Aortic Valve Implantation*

TC, Tomografia Computadorizada

Vmax, Pico de Velocidade Transvalvular

VA, Válvula Aórtica

VE, Ventrículo Esquerdo

VEC, Volume Extracelular

Zva, Impedância Valvuloarterial

INTRODUÇÃO

A Estenose Valvular Aórtica (EA) tornou-se a patologia valvular cardíaca mais frequente nos países da Europa e América do Norte. O envelhecimento da população aliado ao aumento da esperança de vida contribui de forma cabal para este facto. A sua prevalência tende a progredir, prevendo-se um aumento durante a próxima década. A sua etiologia principal deve-se à calcificação da válvula aórtica em idade avançada (mais de 10% da população com mais de 65 anos), e menos frequentemente devido a anomalias congénitas em idades mais jovens, bem como a estenose valvular aórtica de origem reumática. Aproximadamente 80% dos doentes adultos com EA sintomática são do sexo masculino.¹

Na sua etiologia degenerativa, a calcificação da VA vai ocorrendo lentamente durante o tempo. No início, causa poucos distúrbios hemodinâmicos enquanto a válvula reduz até 1,5 a 2 cm². A partir deste momento, ocorre obstrução hemodinâmica do fluxo, com aumento da pressão e prolongamento do tempo de ejeção do VE. Esta pressão elevada do VE irá aumentar o stress de parede, o que vai originar um aumento da espessura e hipertrofia ventricular esquerda (HVE). À medida que hipertrofia, o VE reduz a sua complacência e a pressão no final da diástole aumenta sem dilatação do mesmo. Isto reflete uma disfunção diastólica, fazendo com que o ventrículo esteja dependente do aumento da pressão de enchimento para manter o débito cardíaco.

A EA manifesta-se com angina de peito, síncope e dispneia de esforço. Em estágios mais avançados podem ocorrer sintomas de insuficiência ventricular esquerda, como ortopneia, dispneia paroxística noturna e edema pulmonar. Ao exame físico podemos encontrar um pulso *parvus et tardus*, frémito sistólico na base do coração, frémito anacrótico sobre as carótidas (com maior frequência à esquerda), 4º tom ao nível do ápice (hipertrofia do VE e aumento da pressão diastólica final do ventrículo), desdobramento paradoxal do 2º tom (ruído

de encerramento da válvula aórtica antes da válvula pulmonar) e sopro de ejeção mesossistólico.¹ Classicamente, ao nível do bordo esternal superior direito podemos auscultar um sopro sistólico em crescendo-decrescendo.² No entanto, cerca de metade dos doentes com EA severa não apresentam sintomas na altura do diagnóstico, o que reforça o carácter silencioso da doença.³

A fácil acessibilidade a exames complementares de diagnóstico aliada à fácil identificação de um sopro, com posterior orientação para médico cardiologista, permite o diagnóstico precoce em muitas situações e a identificação de doentes sem qualquer sintomatologia.

Por conseguinte, para termos um diagnóstico assertivo em doentes sem qualquer sintomatologia (Classe I da NYHA), são necessários métodos rigorosos de avaliação cardíaca, tais como o ecocardiograma transtorácico, que nos permite avaliar a área valvular, o pico de velocidade transvalvular, o gradiente de pressão médio e o grau de calcificação da válvula e, deste modo, estratificar a severidade da doença.

O refinamento das técnicas cirúrgicas de substituição valvular e o aparecimento de outras técnicas menos invasivas, como a TAVI permite, com muito baixas taxas de mortalidade e morbidade, o tratamento mesmo em doentes outrora considerados de risco.

No entanto, o *timing* de intervenção em doentes assintomáticos tem sido alvo de debate nos últimos anos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para a concretização da presente revisão de literatura, foi realizada uma pesquisa a partir de livros de texto, *guidelines* e artigos científicos publicados em revistas, jornais e websites de referência, acerca do presente tema. Para isso, foi feita uma pesquisa sistemática numa base de dados eletrónica de artigos médicos usando o PUBMED/MEDLINE, utilizando várias combinações das seguintes palavras-chave: Estenose Valvular Aórtica; Substituição Valvular Aórtica; Indicações; Mortalidade; Doentes Assintomáticos. A pesquisa foi limitada à língua portuguesa e inglesa.

Foi igualmente feita uma pesquisa bibliográfica em jornais, tais como o *Journal of the American College of Cardiology*, *European Heart Journal*, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, *The American Heart Journal*, *Journal of American Heart Association*, *Circulation*, *New England Journal of Medicine*, *Lancet*, entre outros. Foram também utilizados livros de especialidade, como *Cardiac Surgery in the Adult*, 5ª edição e *Medicina Interna de Harrison*, 19ª edição.

O período de pesquisa foi limitado entre Janeiro de 1995 e Janeiro de 2017, dando maior ênfase aos artigos publicados nos últimos 5 anos, não excluindo os publicados previamente.

Foram também consultados alguns websites nacionais e internacionais, tais como Direção Geral de Saúde, Sociedade Europeia de Cardiologia, Sociedade Americana de Cardiologia e Organização Mundial de Saúde.

DISCUSSÃO

Severidade da EA

A EA severa diagnostica-se a partir dos seguintes critérios ecocardiográficos: área valvular $<1.0 \text{ cm}^2$; área valvular indexada $<0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$; Gradiente médio $>40 \text{ mmHg}$; Velocidade máxima do jacto $>4.0 \text{ m/s}$; Rácio da velocidade $<0,25$.⁴

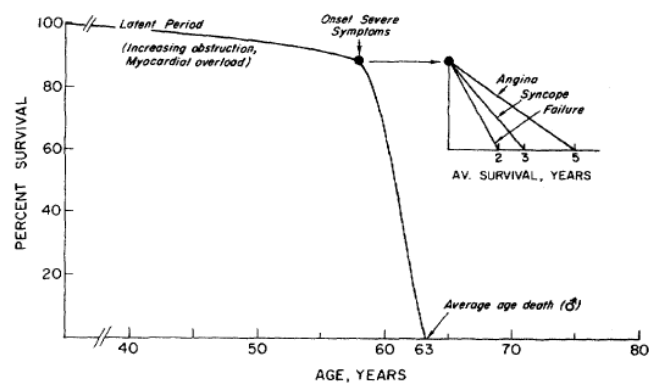
Com base nos critérios ecocardiográficos, podemos dividir o grau de Estenose Valvular Aórtica em quatro grupos, segundo a sua gravidade (**Tabela 1**).

Severidade	Área Valvular (cm^2)	Pico velocidade transvalvular (m/s)	Gradiente Médio de Pressão (mmHg)
Leve	1,5 – 2,0	2,0 – 2,9	$<20^5$ ($<30^6$)
Moderada	1,0 – 1,5	3,0 – 3,9	20 – 39^5 (30- 49^6)
Severa	0,6 – 1,0	4,0 – 4,9	40 – 59^5 (50- 60^6)
Muito Severa	$<0,6$	$>5,0$	>60

História Natural da Estenose Aórtica

Em 1968, Ross J., Braunwald E. *et al.* constataram que na EA existe um período de latência longo com taxa de sobrevivida quase normal até ao desenvolvimento de sintomas de angina, síncope ou insuficiência cardíaca congestiva. A partir desse momento ocorre uma queda vertiginosa na sobrevivida, a menos que o problema seja corrigido (**Figura 1**). O prognóstico é pior se os sintomas iniciais forem de insuficiência cardíaca congestiva, seguido de síncope e, finalmente, de angina.⁷

Figura 1 – Sobrevivência em doentes com estenose valvular aórtica



Com base em dados obtidos em autópsias, o período médio até à morte após o início dos sintomas foi definido como 3 anos para angina de peito, 3 anos para síncope, 2 anos para dispneia e 1,5 a 2 anos para insuficiência cardíaca congestiva.¹

Os doentes com EA severa assintomática apresentam melhor prognóstico do que aqueles com EA severa sintomática. Se a estenose valvular aórtica sintomática não for tratada, cerca de metade dos doentes morre no prazo de 1 a 2 anos.⁸ Segundo um estudo de Pellikka *et al.* com 622 doentes, 5 anos após o diagnóstico, aproximadamente dois terços dos doentes com EA assintomática desenvolveram sintomas, e 75% morreram ou foram submetidos a SVA.³

Em outro estudo publicado por Zilberszac R. *et al.* de uma população de 103 doentes, com o objetivo de avaliar a história natural e o melhor momento de intervenção cirúrgica em pacientes idosos com EA severa assintomática, conclui-se que a sobrevida sem ocorrência de nenhum evento cardíaco era de 73%, 43% e 16% ao fim de 1, 2 e 4 anos, respetivamente. Desta população, 71 doentes foram submetidos a SVA e sua sobrevivência foi de 89% após um ano e de 77% após três anos.⁹

A progressão da EA severa é variável e imprevisível. No entanto, o aumento anual médio do pico de velocidade transvalvular foi estimado em 0,3 m/s, o aumento do gradiente médio de pressão em 7 mmHg e a diminuição da área valvular em 0,1 cm² por ano.¹⁰



Dado que parece haver uma semelhança etiológica entre a calcificação da VA e a doença aterosclerótica, tem havido um esforço para investigar o papel de agentes antilipídicos para travar a progressão da EA. No entanto, até à data estudos randomizados prospetivos ainda não demonstraram nenhum benefício.¹¹ Pode ainda recorrer-se a Valvuloplastia Percutânea com Balão, que é efetiva em certos casos de EA congénita, no entanto, nos adultos a estenose tende a recidivar, pelo que este procedimento não tem efeito na mortalidade.¹² Esta técnica está recomendada em doentes hemodinamicamente instáveis com alto risco cirúrgico ou em doentes com EA severa sintomática que necessitam de outra cirurgia não cardíaca urgente.

Indicações Internacionais

Visto que não existe tratamento médico para a EA,¹³ é imperativo optar pela substituição valvular, quer cirúrgica, quer por via transcateter, quando o doente reúne indicações para tal. Este é o único tratamento que, comprovadamente, melhora a sobrevida dos doentes. Assim, segundo as *guidelines* europeias e americanas atuais, são estas as indicações para SVA em doentes assintomáticos - **Tabela 2.**

Das recomendações de classe de recomendação I, fazem parte os doentes com de EA severa com qualquer sintomatologia relacionada; doentes com EA severa submetidos a CRM, cirurgia da aorta ascendente ou de outra válvula; doentes assintomáticos com EA severa e disfunção sistólica (FEVE<50%); e doentes assintomáticos com EA severa e prova de esforço anormal com sintomas durante o exercício claramente relacionados com EA.

Tabela 2 – Recomendações para o diagnóstico, *follow-up*, e momento para realização de SVA em doentes com EA severa assintomática

	AHA/ACC Classe (NE) 	ESC/ EACTS Classe (NE) 
Avaliação Diagnóstica		
Ecocardiografia Transtorácica como exame de diagnóstico inicial	I (B)	-
Prova de esforço	IIa (B)	-
Ecocardiografia de esforço	IIa (B)	-
Follow-up		
Ecocardiografia em cada 6-12 meses	I (C)	-
Indicações para SVA		
FEVE < 50%	I (B)	I (C)
Submetido a outra cirurgia cardíaca	I (B)	I (C)
Sintomas relacionados com EA durante prova de esforço	I (B)	I (C)
Diminuição da tolerância ao exercício	IIa (B)	IIa (C)
Queda da TA durante o exercício	IIa (B)	IIa (C)
Estenose valvular muito severa e baixo risco cirúrgico	IIa (B)	IIa (C)
Taxa de progressão do Pico de Velocidade Transvalvular >0.3 m/s/ano e baixo risco cirúrgico	IIb (C)	IIa (C)
Péptidos Natriuréticos repetidamente elevados e baixo risco cirúrgico	-	IIb (C)
Aumento do Gradiente Médio de Pressão >20mmHg durante o exercício e baixo risco cirúrgico	-	IIb (C)

Natural History, Diagnostic Approaches, and Therapeutic Strategies for Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis, Philippe Généreux, MD

A SVA em doentes sintomáticos com estenose aórtica severa está associada a melhoria da esperança e qualidade de vida, tanto em doentes jovens como em idosos.¹⁴ A mortalidade peri-operatória da SVA isolada é cerca de 1-3% nos doentes com menos de 70 anos e 4-8% com idade mais avançada. Há fatores que aumentam esta taxa de mortalidade, tais como, a idade avançada, comorbilidades associadas, sexo feminino, operação de emergência, disfunção VE, hipertensão pulmonar, DAC concomitante e bypass ou cirurgia valvular anterior.⁶ A sobrevida pós-operatória mantém correlação com a função pré-operatória do VE.

As *guidelines* são apresentadas indicações para SVA em doentes assintomáticos, adotando-se, na maioria das vezes, uma vigilância estreita até ao aparecimento dos sintomas ou desenvolvimento de disfunção ventricular esquerda. Esta estratégia tem alguns desafios práticos:

O primeiro é devido à dificuldade em interpretar os sintomas ou a sua ausência particularmente em idosos sedentários dado que muitos destes doentes não conseguem ter a perceção dos sintomas específicos para doença valvular aórtica – dispneia de esforço, angina, tonturas e síncope – devido a outras comorbilidades concomitantes. É também de valorizar que os primeiros sintomas podem passar despercebidos pelo uso de diuréticos, o que de acordo com dados da pesquisa do EuroHeart Survey sobre a doença valvular cardíaca, são usados em até 62% dos pacientes idosos com EA.¹⁵ Para além disso, a EA pode progredir lentamente e os doentes podem associar os seus sintomas apenas a fraca condição física.⁹

Em segundo lugar, devido à progressão altamente variável e imprevisível da EA, esta pode ocorrer com rápida deterioração, fazendo com que a estreita vigilância não seja suficiente para o controlo da doença.

Finalmente, a notificação tardia dos sintomas pode resultar num dano miocárdico irreversível com pior prognóstico. A realização de SVA após desenvolvimento dos sintomas acarreta

maior risco do procedimento do que durante a fase assintomática da doença.¹⁶ No entanto, Brown *et al.*, num estudo realizado num único centro, relatou mortalidade associada a SVA igual quer em doentes sintomáticos como em assintomáticos.¹⁷ Para além disso, o risco operatório aumenta com a idade do doente e com a disfunção do VE.

A taxa de sobrevida por 10 anos de doentes submetidos a SVA é cerca de 60%, no entanto, cerca de 30% das biopróteses valvulares mostram evidências de falência funcional no prazo de 10 anos, necessitando de substituição, e uma percentagem idêntica de doentes com prótese mecânica manifesta complicações hemorrágicas significativas como resultado do tratamento com antagonista da vitamina K.¹

Assim, é necessário considerar todas as complicações, tanto a curto como a longo prazo, da realização de SVA. A curto prazo, as principais complicações incluem acidente vascular cerebral (1-2%), hemorragia mediastínica (5-11%), infeção cicatricial (1-2%), bloqueio cardíaco com necessidade de implantação de pacemaker (<1%), insuficiência renal com necessidade de diálise (0,7%), ventilação prolongada (3%) e enfarte agudo do miocárdio (2%).¹⁸ Como complicações a longo prazo temos o tromboembolismo, a endocardite, a disfunção da válvula protésica, fuga paravalvular e risco hemorrágico devido à terapia anticoagulante.



Deste modo, cabe ao médico pesar entre os eventuais benefícios da SVA precoce e o risco aumentado de complicações que podem advir para o doente. É de notar que SVA precoce não é formalmente contraindicada pelas *guidelines* atuais devido à ausência de recomendações de classe III.

Nas *guidelines* atuais, o nível de evidência de cada uma das recomendações é B ou C, o que significa que têm como base estudos pequenos, retrospectivos, observacionais ou opiniões de consensos de especialistas, sem ensaios clínicos randomizados disponíveis. A maioria dos

estudos que suportam estas recomendações incluem cerca de 100 a 200 pacientes e originam-se principalmente a partir de experiências de um único centro hospitalar.

Ao analisar ambas as *guidelines* europeia e americana, é relevante salientar que, apesar de as *guidelines* europeias serem mais antigas, estas têm mais três indicações para SVA em doentes assintomáticos do que as *guidelines* europeias, apesar de serem de classe de recomendação IIb **(Tabela 3)**.

Tabela 3 – Algoritmo do tratamento para EA severa assintomática com base nas *guidelines* europeias e americanas

Doente com EA Severa assintomática							
Prova de esforço (AHA/ACC Classe IIa)							
	Angina Síncope Dispneia	Queda da tensão arterial <20 mmHg durante prova de esforço	Aumento do gradiente médio durante o exercício de > 20 mmHg	HVE severa	Elevação sustentada do BNP	Pico de velocidade transvalvular	Progressão do pico de velocidade transvalvular >0.3 m/s/ano
ESC/EACTS recomendação para SVA 	Classe I	Classe IIa	Classe IIb	Classe IIb	Classe IIb	≥ 5.5 m/s = Classe IIa	Classe IIa
AHA/ACC recomendação para SVA 	Classe I	Classe IIa	-	-	-	≥ 5m/s = Classe IIa	Classe IIb
Se não for realizada SVA, é recomendado <i>follow-up</i> clínico e ecocardiográfico a cada 6-12 meses (Classe I)							

Natural History, Diagnostic Approaches, and Therapeutic Strategies for Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis,
Philippe Gèneux, MD

Não obstante, até à data não foi definido ou validado nenhum algoritmo padronizado para vigilância ativa.

A partir de um estudo multicêntrico com 3815 doentes com EA severa, Taniguchi *et al.* concluiu que o prognóstico a longo-prazo dos doentes assintomáticos submetidos a SVA antes do início de sintomas era bem melhor do que aguardar até à ocorrência dos mesmos para ser indicada SVA.¹⁹

No entanto, em 2016, Lim *et al.* publicou uma meta-análise, tendo por base 4 estudos observacionais num total de 1300 doentes, com vista a comparar a mortalidade global entre doentes assintomáticos com EA severa que realizaram SVA e doentes com EA severa que realizaram SVA depois do início dos sintomas. Lim *et al.* concluiu não haver diferença estatisticamente significativa em termos de mortalidade global entre os dois grupos de doentes. Assim, esta meta-análise não apoia a estratégia de SVA antes do aparecimento dos sintomas, referindo que é importante definir uma estratificação do risco para cada indivíduo.²⁰

Morte Súbita em doentes assintomáticos com EA

Nos doentes com EA severa assintomática, o risco de morte súbita foi definido como aproximadamente 1% por ano.⁶ Taniguchi *et al.* indica taxas anuais maiores, de 1,5%.¹⁹ No entanto, depois do aparecimento de sintomas, cerca de 3% dos doentes morre nos 3 a 6 meses seguintes e 6,5% dos doentes sintomáticos poderá morrer durante o procedimento de SVA.²¹

É necessário ter em atenção que a primeira manifestação clínica em doentes com EA assintomática pode ser a morte súbita sem que esta seja precedida por nenhum dos seus sintomas clássicos, no entanto este carácter silencioso só ocorre raramente.²² O aumento de risco de morte súbita foi demonstrado estar associado com a maior severidade hemodinâmica da estenose valvular em doentes assintomáticos.²³

Critérios Ecocardiográficos

A ecocardiografia tem um papel central na estratificação dos doentes com EA. Tanto a V_{max} como a AVA, o Gradiente médio de Pressão, a FEVE, a impedância valvuloarterial (Z_{va}) e a *Strain* Longitudinal definem a severidade da estenose. No entanto, a V_{max} é o indicador independente mais forte de eventos cardiovasculares em doentes com EA.²²

Esta técnica permite ainda analisar o grau de calcificação e identificar anormalidades anatómicas valvulares, tais como, uma válvula bicúspide.

A Z_{va} e a *Strain* Longitudinal estão a emergir como marcadores alternativos para avaliar as repercussões da EA sobre a função do VE. Z_{va} , descrita pela primeira vez em 2005 por Briand *et al.*²⁴, é definida como a razão entre a pressão sistólica do VE e o índice de volume sistólico. A pressão sistólica do VE é estimada pela soma da pressão média à pressão arterial sistólica (medida por esfigmomanometria) no momento da ecocardiografia. Z_{va} leva em conta tanto a carga valvular, que é determinada pela gravidade da EA, como a carga arterial, que é determinada pela redução da complacência arterial e aumento da resistência valvular sistémica. Este parâmetro fornece assim uma estimativa da carga hemodinâmica global que é imposta ao VE.

Hachicha *et al.* demonstrou, num estudo de 544 doentes com EA assintomática moderada a grave (39% grave: AVA <1,0 cm²), que altos valores de Z_{va} estão independentemente associados a maior incidência de eventos cardiovasculares e maior mortalidade (39% grave: AVA <1,0 cm²).²⁵ Assim, segundo o mesmo, valores superiores a 3.5 estão associados a pior prognóstico, pelo que este critério é útil aquando da decisão clínica destes doentes.

Lancellotti *et al.*²⁶ seguiu prospectivamente 163 pacientes com EA assintomática e AVA indexada <0,6 cm²/m² e corroboraram esses achados ao mostrar que Z_{va} foi

independentemente associado a eventos cardíacos adversos. Valores *cut-off* de Z_{va} variando de 4,5 a 5,0 mmHg/ml/m² identificaram carga hemodinâmica global elevada e têm mostrado prever morte subsequente, SVA ou desenvolvimento de sintomas.

A medição da *Strain* Longitudinal é outro método usado para prever o impacto da EA severa no VE, através de ecocardiografia bidimensional, que mede a deformação do tecido miocárdico em 3 direções (longitudinal, circunferencial e radial) refletindo disfunção subendocárdica do cardiomiócito secundária à sua remodelação concêntrica, isquemia subendocárdica e fibrose miocárdica. Cerca de metade dos doentes com EA severa assintomática e FEVE preservada tem algum grau de disfunção miocárdica subclínica, traduzindo-se em *Strain* Longitudinal reduzida, a qual está associada a uma resposta anormal ao exercício e a maiores taxas de eventos cardíacos durante o *follow-up*.^{27 28} Assim, segundo Carstensen *et al*, um nível baixo de *Strain* longitudinal poderá ser indicação para SVA em doentes assintomáticos, independentemente dos critérios ecocardiográficos, de valores de biomarcadores e DAC significativa.²⁹

Prova de esforço em doentes assintomáticos com EA

A incidência de provas de esforço anormais varia de acordo com a severidade da EA. Para doentes com EA severa assintomática, a incidência varia entre 28% e 67% (média de 49%), enquanto que se também entrarmos em conta com EA moderada, a incidência varia entre 15% e 66%.^{30 31} No entanto, estes estudos diferem entre si no tipo de exercício (por exemplo, bicicleta *versus* passadeira) e na definição do que constitui uma prova de esforço anormal, como por exemplo, presença de sintomas incapacitantes, TA anormal, arritmias ventriculares ou depressão do segmento ST.

Pensa-se que uma prova de esforço anormal reflete uma pobre reserva contrátil e o aumento do gradiente transvalvular e Z_{va} durante o exercício.³² A presença de sintomas ou a queda da

PA relativamente ao basal durante o exercício são indicadores de mau prognóstico, e assim, são indicações para SVA segundo as *guidelines* atuais.

No entanto, é preciso ter em conta que aproximadamente 15% dos doentes com EA assintomática não são capazes de realizar a prova de esforço, e esta percentagem aumenta com a idade.³³

TC e RM em doentes assintomáticos com EA

A TC E RM são cada vez mais requisitadas em doentes com EA, uma vez que fornecem informação detalhada acerca da morfologia da válvula e raiz aórtica, com especial importância antes da SVA.

Em 2006, Clavel M. *et al.*, através de um estudo de 794 doentes, mostraram que a medição da calcificação valvular aórtica proporciona um valor prognóstico para a sobrevivência para além dos dados ecocardiográficos. Desta maneira, a realização de uma TC (multidetector computed tomography (MDCT)) deve ser considerada não só pelo seu valor diagnóstico como também pela estratificação do risco que proporciona.³⁴

A RM, além de avaliar a anatomia e função cardíaca, tem a capacidade de quantificar o grau de fibrose intersticial numa grande proporção de doentes, confirmado pela administração de gadolínio. A fibrose intersticial é uma característica importante na remodelação patológica hipertrófica que o VE sofre em resposta à elevada pós-carga em doentes com EA severa estando associada a pior prognóstico após SVA.³⁵ Assim, para Dweck *et al.*, a presença de fibrose intersticial é um indicador independente de mortalidade e deve ser considerado na estratificação do risco destes doentes.³⁶ Este facto levanta a questão se os resultados a longo prazo seriam melhores se a SVA fosse realizada antes da remodelação fibrótica do VE.

Calvin W.L. *et al.* demonstrou, através de biópsias realizadas a doentes aquando da SVA, que há uma forte correlação entre a quantidade de fibrose miocárdica observada na peça histológica e a imagem obtida por RM.³⁷

Para Nadjiri *et al.* a EA severa origina dano cardíaco através de fibrose miocárdica difusa a qual é identificada pela redução do volume extracelular (VEC) na RM. Após um estudo com 17 doentes, concluiu que a redução do VEC está relacionado com anormalidades da condução cardíaca em doentes pós-TAVI, pelo que a RM é uma técnica de imagem que ajuda a identificar os doentes com alto risco de descompensação cardíaca pós-TAVI e deve ser ponderada em doentes candidatos a SVA.³⁸

Apesar da sua grande utilidade, a falta de validação clínica destas técnicas, associada a considerações económicas, não tem contribuído para o seu uso generalizado na deteção e estratificação da EA.

Biomarcadores

As *guidelines* ESC/EACTS referem que níveis de peptídeos natriuréticos marcadamente elevados, confirmados por medições repetidas e na ausência de outras explicações, são indicação para SVA caso o risco cirúrgico seja baixo (classe IIb).

O péptido natriurético do tipo B (BNP) e a Porção N-Terminal do pro-Peptídeo Natriurético tipo B (NT-proBNP) são libertados em resposta ao estiramento do cardiomiócito ventricular e / ou auricular. Na EA severa assintomática, os valores basais de BNP são preditores de resposta anormal ao exercício, início precoce de sintomas e mortalidade. Um nível de BNP significativamente elevado durante o exercício está independentemente associado com a ocorrência de eventos adversos (morte ou SVA) durante o ano e meio seguinte, pelo que tem um valor prognóstico bastante importante.³⁹

É importante ressaltar que os níveis dos péptidos natriuréticos aumentam com a idade e com a disfunção renal, são mais elevados nas mulheres e podem estar aumentados na IC de qualquer etiologia. Os níveis podem estar falsamente baixos em doentes obesos.¹

Assim, um estudo publicado por Arangalage *et al.* sublinha as limitações do NT-proBNP na EA e desperta para alguns cuidados no seu uso, principalmente como fator único no processo de decisão dos doentes assintomáticos com EA.⁴⁰

Ensaio Clínicos

O ensaio AVATAR⁴¹, aceite em Fevereiro de 2016, terá como objetivo avaliar os resultados entre os doentes assintomáticos com EA que aleatoriamente foram selecionados para SVA precoce ou para gestão médica com *follow-up*. Neste último grupo, a SVA será retardada até o início dos sintomas ou alterações nos parâmetros ecocardiográficos.

Este será o primeiro grande ensaio clínico prospectivo, randomizado, controlado e multicêntrico que avaliará a segurança e a eficácia da SVA neste grupo específico de doentes.

O estudo tem uma amostra de 320 doentes assintomáticos com EA severa isolada e FEVE normal, os quais serão distribuídos aleatoriamente após todos os exames diagnósticos estarem feitos: ecocardiográfico, laboratorial, prova de esforço e angiografia coronária.

No futuro, também outro ensaio que irá ser realizado - ESTIMATE *Trial* - o qual será um ensaio controlado randomizado para demonstrar se a SVA precoce melhora a mortalidade e a morbidade de doentes assintomáticos com EA severa e baixo risco operatório. No entanto, ainda não começou a fase de recrutamento de participantes, mas apresenta uma estimativa de inscrição de 360 doentes.

CONCLUSÃO

Cerca de metade dos doentes diagnosticados com EA severa não apresenta sintomas na altura do diagnóstico. As recomendações terapêuticas para estes doentes têm como base análises de estudos retrospectivos, pequenos estudos prospetivos e opiniões de especialistas. De acordo com a evidência recente, maior parte dos doentes assintomáticos são alvo de uma atitude expectante e conservadora, com vigilância estreita até ao aparecimento de sintomas, de maior grau de estenose, de deterioração da função VE ou de outros indicadores para realização de SVA, tais como uma prova de esforço anormal.

Na atualidade, deparamo-nos com novos marcadores de disfunção cardíaca, como o *Strain* longitudinal e a *Zva*, que nos permitem identificar mais precocemente possíveis candidatos a SVA.

Vários passos estão a ser dados nesta temática, através do começo de estudos prospetivos e randomizados, os quais ajudarão a estabelecer recomendações de classe I em indicações internacionais futuras.

Devemos ter ainda em conta que a European Society of Cardiology já anunciou a publicação de novas *guidelines* de doença valvular cardíaca para este ano de 2017.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Gonçalo Coutinho, meu orientador, e ao Dr. Pedro Correia, coorientador, por todo o apoio, disponibilidade, conhecimento científico, opiniões, críticas e sugestões, sem os quais não teria sido possível a realização deste trabalho.

Aos meus pais, Henrique e Maria José, por todo o apoio que constantemente me dão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dennis Kasper, Anthony Fauci, Stephen Hauser, Dan Longo, J. Larry Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed.; 2016.
2. Cohn LH. *Cardiac Surgery in the Adult*. 4th ed.; 2012.
3. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, *et al*. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*. 2005;111(24):3290-3295.
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.495903.
4. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, *et al*. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(1):1-25. doi:10.1093/ejechocard/jen303.
5. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, *et al*. 2014 AHA / ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.; 2014. doi:10.1161/CIR.0000000000000031/-/DC1.The.
6. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, *et al*. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33(19):2451-2496.
doi:10.1093/eurheartj/ehs109.
7. Ross J, Braunwald E. Aortic Stenosis. *Circulation*. 1968;38.
8. Généreux P, Stone GW, O'Gara PT, *et al*. Natural History, Diagnostic Approaches, and Therapeutic Strategies for Patients with Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(19):2263-2288. doi:10.1016/j.jacc.2016.02.057.
9. Zilberszac R, Gabriel H, Schemper M, Laufer G, Maurer G, Rosenhek R. Asymptomatic Severe Aortic Stenosis in the Elderly. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015.

doi:10.1016/j.jcmg.2016.05.015.

10. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, *et al.* Prospective Study of Asymptomatic Valvular Aortic Stenosis: Clinical, Echocardiographic, and Exercise Predictors of Outcome. *Circulation.* 1997.
11. Bloomfield P, Reid J, Ch B, Northridge DB, Boon NA, Aortic S. A Randomized Trial of Intensive Lipid-Lowering Therapy in Calcific Aortic Stenosis. *N Engl J Med.* 2005;352:2389-2397.
12. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of "degenerative" valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation.* 1994;90(2):844-853.
doi:10.1161/01.CIR.90.2.844.
13. Topol EJ, Califf RM. *Textbook of Cardiovascular Medicine.* Third Edit. Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
14. Harris RS, Yan TD, Black D, *et al.* Outcomes of surgical aortic valve replacement in octogenarians. *Heart Lung Circ.* 2013;22(8):618-626. doi:10.1016/j.hlc.2013.01.008.
15. Iung B, Cachier A, Baron G, *et al.* Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: Why are so many denied surgery? *Eur Heart J.* 2005;26(24):2714-2720. doi:10.1093/eurheartj/ehi471.
16. Brown ML, Pellikka PA, Schaff H V, *et al.* The benefits of early valve replacement in asymptomatic patients with severe aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135(2):308-315. doi:10.1016/j.jtcvs.2007.08.058.
17. Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JAH, Griffith BP, Gammie JS. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: Changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(1):82-90.

- doi:10.1016/j.jtcvs.2008.08.015.
18. Lytle B, Cosgrove D, Taylor P. Primary isolated aortic valve replacement. Early and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989.
 19. Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, *et al.* Initial Surgical Versus Conservative Strategies in Patients with Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(25):2827-2838. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.001.
 20. Lim WY, Ramasamy A, Lloyd G, Bhattacharyya S. Meta-analysis of the impact of intervention versus symptom-driven management in asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart.* 2016;(August):heartjnl-2016-309830. doi:10.1136/heartjnl-2016-309830.
 21. Lund O, Nielsen TT, Emmertsen K, *et al.* Mortality and worsening of prognostic profile during waiting time for valve replacement in aortic stenosis. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;44(6):289-295. doi:10.1055/s-2007-1012039.
 22. Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR, Tajik AJ. The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(5):1012-1017. doi:10.1016/0735-1097(90)90234-G.
 23. Kang DH, Park SJ, Rim JH, *et al.* Early surgery versus conventional treatment in asymptomatic very severe aortic stenosis. *Circulation.* 2010;121(13):1502-1509. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.909903.
 24. Briand M, Dumesnil JG, Kadem L, *et al.* Reduced systemic arterial compliance impacts significantly on left ventricular afterload and function in aortic stenosis: Implications for diagnosis and treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(2):291-298. doi:10.1016/j.jacc.2004.10.081.
 25. Hachicha Z, Dumesnil JG, Pibarot P. Usefulness of the Valvuloarterial Impedance to Predict Adverse Outcome in Asymptomatic Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.*

- 2009;54(11):1003-1011. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.079.
26. Lancellotti P, Donal E, Magne J, *et al.* Risk stratification in asymptomatic moderate to severe aortic stenosis: the importance of the valvular, arterial and ventricular interplay. *Heart*. 2010;96(17):1364-1371. doi:10.1136/hrt.2009.190942.
 27. Kusunose K, Goodman A, Parikh R, *et al.* Incremental prognostic value of left ventricular global longitudinal strain in patients with aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(6):938-945. doi:10.1161/CIRCIMAGING.114.002041.
 28. Nagata Y, Takeuchi M, Wu VCC, *et al.* Prognostic value of LV deformation parameters using 2D and 3D speckle-tracking echocardiography in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and preserved LV ejection fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(3):232-245. doi:10.1016/j.jcmg.2014.12.009.
 29. Carstensen HG, Larsen LH, Hassager C, Kofoed KF, Jensen JS, Mogelvang R. Basal longitudinal strain predicts future aortic valve replacement in asymptomatic patients with aortic stenosis. *Eur Hear J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(3):283-292. doi:10.1093/ehjci/jev143.
 30. Peidro R, Brión G, Angelino A. Exercise testing in asymptomatic aortic stenosis. *Cardiology*. 2007;108(4):258-264. doi:10.1159/000096953.
 31. Levy F, Fayad N, Jeu A, *et al.* The value of cardiopulmonary exercise testing in individuals with apparently asymptomatic severe aortic stenosis: A pilot study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014;107(10):519-528. doi:10.1016/j.acvd.2014.06.003.
 32. Lancellotti P, Karsera D, Tumminello G, Lebois F, Piérard LA. Determinants of an abnormal response to exercise in patients with asymptomatic valvular aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr*. 2008;9(3):338-343. doi:10.1016/j.euje.2007.04.005.
 33. Green P, Cohen DJ, Génèreux P, *et al.* Relation between six-minute walk test

- performance and outcomes after transcatheter aortic valve implantation (from the PARTNER trial). *Am J Cardiol.* 2013;112(5):700-706.
doi:10.1016/j.amjcard.2013.04.046.
34. Marie-Annick Clavel, DVM, PhD*, Philippe Pibarot, DVM, PhD†, David Messika-Zeitoun, MD, PhD‡,§, Romain Capoulade, PhD†, Joseph Malouf, MD*, Shivani Aggarwal, MBBS*, Phillip A. Araoz, MD*, Hector I. Michelena, MD*, Caroline Cuffe, MD‡, Eric Larose, MD, MSc J, D. Miller, PhD*, Alec Vahanian, MD‡,§, and Maurice Enriquez-Sarano M. Impact of Aortic Valve Calcification, as Measured by MDCT, on Survival in Patients With Aortic Stenosis: Results of an International Registry Study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(12):1202-1213. doi:10.1016/j.jacc.2014.05.066.Impact.
 35. Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, *et al.* Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(4):278-287.
doi:10.1016/j.jacc.2009.12.074.
 36. Dweck MR, Joshi S, Murigu T, *et al.* Midwall fibrosis is an independent predictor of mortality in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(12):1271-1279.
doi:10.1016/j.jacc.2011.03.064.
 37. Chin CWL, Everett RJ, Kwiecinski J, *et al.* Myocardial Fibrosis and Cardiac Decompensation in Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;2015.
doi:10.1016/j.jcmg.2016.10.007.
 38. Nadjiri J, Nieberler H, Hendrich E, *et al.* Prognostic value of T1-mapping in TAVR patients: extra-cellular volume as a possible predictor for peri- and post-TAVR adverse events. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2016;32(11):1625-1633. doi:10.1007/s10554-016-0948-3.
 39. Capoulade R, Magne J, Dulgheru R, *et al.* Prognostic value of plasma B-type

- natriuretic peptide levels after exercise in patients with severe asymptomatic aortic stenosis. *Heart*. 2014;1606-1612. doi:10.1136/heartjnl-2014-305729.
40. Arangalage D, Nguyen V, Robert T, *et al*. Determinants and prognostic value of Galectin-3 in patients with aortic valve stenosis. *Heart*. 2016;862-868. doi:10.1136/heartjnl-2015-308873.
41. Banovic M, Iung B, Bartunek J, *et al*. Rationale and design of the Aortic Valve replAcemenT versus conservative treatment in Asymptomatic seveRe aortic stenosis (AVATAR trial): A randomized multicenter controlled event-driven trial. *Am Heart J*. 2016;174:147-153. doi:10.1016/j.ahj.2016.02.001.