

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GREICE BELTRAME

ASPECTOS CLÍNICOS E FATORES PROGNÓSTICOS DA ESTENOSE AÓRTICA  
SEVERA COM BAIXO FLUXO-GRADIENTE PARADOXAL E FRAÇÃO DE EJEÇÃO  
PRESERVADA

CURITIBA  
2015

GREICE BELTRAME

ASPECTOS CLÍNICOS E FATORES PROGNÓSTICOS DA ESTENOSE AÓRTICA  
SEVERA COM BAIXO FLUXO-GRADIENTE PARADOXAL E FRAÇÃO DE EJEÇÃO  
PRESERVADA

Monografia apresentada ao Programa de Especialização  
*Latu Sensu* em Cardiologia da Universidade Federal do  
Paraná, como requisito à conclusão do curso.

Orientador: Prof. Dr. Cláudio Pereira da Cunha

CURITIBA  
2015

## RESUMO

O presente trabalho tem como objetivo determinar as características clínicas e evolução dos pacientes com estenose aórtica grave e fração de ejeção preservada com baixo fluxo-gradiente paradoxal, de forma a auxiliar no diagnóstico precoce e melhora do prognóstico desta patologia. A pesquisa dos artigos utilizados para esta revisão foi realizada através de busca no portal Pubmed. A estenose aórtica é um grave problema de saúde mundial, com mau prognóstico que se segue após o desenvolvimento de sintomas se não tratada, acometendo 4,5% da população acima de 75 anos, sendo a doença valvar aórtica adquirida mais comum. Recentemente, tem havido um aumento expressivo da síndrome do baixo fluxo na estenose aórtica grave associada à fração de ejeção preservada, bem como a entidade chamada baixo fluxo-gradiente paradoxal na estenose aórtica severa. Este padrão está associado com maior pós-carga global ventricular esquerda, mais pronunciada remodelação concêntrica, evidência de disfunção miocárdica intrínseca, e menor sobrevida, sugerindo que esta entidade represente um estágio mais avançado da doença. Esta condição pode muitas vezes ser diagnosticada erroneamente, o que leva a subestimação ou negligência dos sintomas e atraso inadequado da troca valvar aórtica e por esta razão uma menor proporção desses pacientes é submetida à cirurgia. Em comparação com o tratamento conservador, a substituição valvar aórtica melhora a sobrevida, bem como a qualidade de vida no seguimento desses pacientes, e o atraso na cirurgia é um preditor de pior prognóstico.

Palavra(s)-chave: Estenose aórtica grave, síndrome do baixo fluxo-gradiente, fração de ejeção preservada.

## **ABSTRACT**

This study aims to determine the clinical characteristics and outcomes of patients with severe aortic stenosis and preserved ejection fraction paradoxically low-flow gradient, to aid in early diagnosis and improved prognosis of this disease. The research of the articles used for this review was conducted through search on Pubmed portal. Aortic stenosis is a serious health problem worldwide, with the following poor prognosis after development of symptoms if left untreated, affecting 4.5% of the population over 75 years, with an aortic valve disease most common acquired. Recently, there has been a significant increase in the low-flow syndrome in severe aortic stenosis associated with preserved ejection fraction, and the entity called paradoxical low flow-gradient severe aortic stenosis. This pattern is associated with increased left ventricular afterload global, more pronounced concentric remodeling, evidence of intrinsic myocardial dysfunction, and lower survival, suggesting that this entity represents a more advanced stage of the disease. This condition can often be misdiagnosed, which leads to underestimation or neglect of symptoms and inappropriate delay of aortic valve replacement and therefore a smaller proportion of these patients are undergoing surgery. Compared with conservative treatment, aortic valve replacement improves survival and quality of life following these patients, and the delay in surgery is a poor predictor of prognosis

**Keywords:** severe aortic stenosis, low-flow gradient syndrome, preserved ejection fraction.

## LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 01 - A HISTÓRIA NATURAL DA ESTENOSE AÓRTICA, ENFATIZANDO UM LONGO PERÍODO PRÉ-SINTOMÁTICO E O RESULTADO DESANIMADOR ASSIM QUE OS SINTOMAS INICIAM. AV INDICA A MÉDIA ..... 13
- FIGURA 02 - O RESULTADO DRAMATICAMENTE FAVORÁVEL DOS PACIENTES COM ESTENOSE AÓRTICA SINTOMÁTICA SUBMETIDOS À TROCA VALVAR CIRÚRGICA É REPRESENTADO. A) COMPARAÇÃO DA PORCENTAGEM DE SOBREVIDA NA POPULAÇÃO MASCULINA >40 ANOS DE IDADE COM ESTENOSE AÓRTICA COM E SEM CIRURGIA EM RELAÇÃO À POPULAÇÃO ADULTA; B) A SOBREVIDA MÉDIA DE PACIENTES COM ESTENOSE AÓRTICA SINTOMÁTICA COM E SEM CIRURGIA. .... 20

## LISTA DE TABELAS

TABELA 01 - CLASSIFICAÇÃO DA ESTENOSE AÓRTICA SEGUNDO CRITÉRIOS ECOCARDIOGRÁFICOS .....	16
TABELA 02 - INDICAÇÕES DE CATETERISMO CARDÍACO NA ESTENOSE AÓRTICA.....	18
TABELA 03 - AS PRINCIPAIS INDICAÇÕES PARA O TRATAMENTO CIRÚRGICO NA EAo .....	21

## LISTA DE SIGLAS

AE	- Átrio Esquerdo
EAO	- Estenose Valvar Aórtica
AVA	- Área Valvar Aórtica
EED	- Ecocardiografia de Estresse com Dobutamina
EI	- Endocardite Infecciosa
EOA	- Área Efetiva do Orifício
EOAproj	- Área Efetiva do Orifício projetada
ETE	- Ecocardiografia transesofágica
FE	- Fração de Ejeção
FEVE	- Fração de Ejeção Ventricular Esquerda
FSVE	- Função Sistólica Ventricular Esquerda
HVE	- Hipertrofia Ventricular Esquerda
LF	- Baixo Fluxo
LG	- Baixo Gradiente
PS	- Pseudo-grave
TS	- Verdadeiramente Grave
VE	- Ventrículo Esquerdo
HG-SAS	- Estenose Aórtica Severa com Gradiente Médio Alto
PLG-SAS	- Estenose Aórtica Severa com Gradiente Médio Baixo Paradoxal
TVA	- Troca Valvar Aórtica

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	8
1.1 MÉTODOS .....	9
<b>2 ESTENOSE VALVAR AÓRTICA</b> .....	10
2.1 DEFINIÇÃO, ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA .....	10
2.2 HISTÓRIA NATURAL DA ESTENOSE AÓRTICA GRAVE .....	12
2.3 DIAGNÓSTICO ECOCARDIOGRÁFICO .....	15
2.4 CATETERISMO CARDÍACO NA ESTENOSE AÓRTICA .....	17
2.5 TRATAMENTO CLÍNICO DA ESTENOSE AÓRTICA .....	18
2.6 TRATAMENTO CIRÚRGICO DA ESTENOSE AÓRTICA .....	19
2.7 ESTENOSE AÓRTICA GRAVE BAIXO FLUXO-GRADIENTE PARADOXAL .....	21
2.8 DISCUSSÃO .....	23
<b>3 CONCLUSÃO</b> .....	35
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	36



## 1 INTRODUÇÃO

A estenose aórtica caracteriza-se pela obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (VE), ocasionada pela calcificação dos componentes valvares, observando-se ou não a fusão das válvulas da valva aórtica. Essa patologia dificulta o esvaziamento adequado do ventrículo esquerdo, favorecendo ao desenvolvimento de hipertrofia muscular devido à sobrecarga crônica e progressiva de pressão do ventrículo esquerdo, o que leva em última instância à disfunção ventricular (TARASOUTCHI et al, 2011).

Entre as principais causas de estenose aórtica estão a congênita, pela calcificação de uma valva aórtica bicúspide; degenerativa ou senil, que cresce exponencialmente com o envelhecimento da população mundial; e a reumática. Esta última está geralmente ligada à valvopatia mitral e a despeito da redução de sua incidência nos países desenvolvidos, permanece frequente na América Latina e acomete pacientes mais jovens (TARASOUTCHI et al, 2011; RANGEL et al, 2013).

A estenose aórtica (EAo) é um grave problema de saúde mundial, com mau prognóstico que se segue após o desenvolvimento de sintomas se não tratada, e acomete 4,5% da população acima de 75 anos, sendo a doença valvar aórtica adquirida mais comum. Dispnéia, angina, síncope e sintomas relacionados à insuficiência cardíaca são os mais comuns na estenose aórtica severa (TARASOUTCHI et al, 2011; ELEID et al, 2013).

Tradicionalmente, a estenose aórtica grave é definida como uma área valvar aórtica (AVA)  $< 1,0 \text{ cm}^2$ , com gradiente sistólico médio ao doppler  $\geq 40 \text{ mmHg}$  ou uma velocidade de pico aórtica  $\geq 4 \text{ m/s}$ , sendo que na prática clínica, é comum um doente apresentar apenas 1 ou 2 destes critérios (AWTRY, DAVIDOFF, 2011; ELEID et al, 2013).

Recentemente, tem havido um aumento expressivo da síndrome do baixo fluxo na estenose aórtica grave associada à fração de ejeção preservada (FE), bem como a entidade chamada baixo fluxo-gradiente (LF/LG) paradoxal na estenose aórtica severa. Estas condições têm importância não somente para a ilustração da discordância que existe nos critérios de gravidade, mas também porque podem estar associadas a um pior prognóstico. Quando a tríade de critérios ao doppler está ausente, e especialmente quando o gradiente da válvula aórtica é baixo, os pacientes

podem não ser encaminhados para troca valvar aórtica (TVA), o que pode diminuir a sobrevida desses pacientes (ELEID et al, 2013; HACHICHA et al, 2007).

Estudos demonstram que a estenose aórtica severa com baixo fluxo-gradiente está relacionada ao aumento da mortalidade em comparação com a estenose aórtica severa com fluxo normal e baixo gradiente, sendo que estes casos podem se beneficiar da TVA. Consequentemente, o objetivo desta revisão é determinar as características clínicas e evolução a longo prazo de pacientes com estenose aórtica grave e FE preservada com baixo fluxo-gradiente paradoxal, de forma a auxiliar para um diagnóstico precoce e melhora do prognóstico nestes pacientes (ELEID et al, 2013; HACHICHA et al, 2007).

## 1.1 MÉTODOS

A busca dos artigos utilizados nesta revisão foi realizada através do Portal Pubmed. Utilizaram-se como descritores na busca os seguintes: “estenose aórtica severa”, “estenose aórtica severa baixo fluxo-gradiente paradoxal”, estenose aórtica severa baixo fluxo-gradiente paradoxal e fração de ejeção preservada”. Não houve restrição de ano para a pesquisa dos mesmos.

## 2 ESTENOSE VALVAR AÓRTICA

A Estenose Aórtica (EAo) é a obstrução da via de saída do VE pela calcificação das estruturas valvares, associada ou não à fusão das válvulas da valva aórtica. É a doença valvar aórtica adquirida mais frequente e está presente em 4,5% da população acima de 75 anos. No *Cardiovascular Health Study*, que envolveu 5201 homens e mulheres acima de 65 anos de idade, a prevalência de estenose aórtica foi de 1,3% em indivíduos de 65 a 75 anos, 2,4% em indivíduos de 75 a 85 anos, e 4% em indivíduos com mais de 85 anos (TARASOUTCHI et al, 2011; SHAH, 2012).

Com o envelhecimento populacional, deverá aumentar em incidência e importância nas próximas décadas. O cenário para 2025 prevê haver 30 milhões de idosos no Brasil, com expectativa média de vida de 76 anos, 3% deles com EAo aterosclerótica. Essa alta prevalência de EAo em idosos, somada ao envelhecimento da população, faz dessa patologia uma questão de saúde pública, aumentando ainda mais o interesse em seu estudo (TARASOUTCHI et al 2011, PEIXOTO et al, 2005; GRINBERG, ACCORSI, 2009).

### 2.1 DEFINIÇÃO, ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA

A EAo é a forma mais comum de obstrução ao fluxo de saída do VE, acometendo 25% de todos os pacientes com valvopatias crônicas, sendo a lesão valvar mais comum nos EUA. As estenoses valvares podem ser unicúspides, bicúspides e tricúspides, bem como congênitas ou adquiridas. Além da obstrução ao nível valvar, também podem ocorrer estenoses supravalvares e subvalvares, e a cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, de acordo com achados anatômicos, ecocardiográficos e hemodinâmicos (PEIXOTO et al, 2005; BRAUNWALD et al, 2013).

As três principais causas de EAo são: congênita, pela calcificação de uma valva aórtica bicúspide, calcificação de uma valva aórtica tricúspide (estenose aórtica degenerativa), e doença reumática. Esta última está invariavelmente associada à valvopatia mitral, e apesar da diminuição de sua incidência nos países desenvolvidos, continua frequente no Brasil e demais países da América Latina, levando ao

acometimento de pacientes mais jovens. Além disso, a estenose aórtica pode ser causada por valva estenótica congênita na infância (BONOW et al, 2011; TARASOUTCHI, 2011).

A estenose aórtica congênita é uma má formação relativamente frequente, mais comum no sexo masculino. Sua incidência real é geralmente subestimada, uma vez que muitos casos são somente diagnosticados na idade adulta, na maioria das vezes, em idosos, por vezes não sendo possível a diferenciação ecocardiográfica da forma degenerativa. Em 20% dos casos, anomalias cardiovasculares como ducto arterioso patente e coarctação da aorta estão associadas a estenose aórtica congênita. As formas bicúspides são as mais frequentemente observadas, seguidas das formas tricúspides e unicúspides. As EAo fatais, em crianças menores de 1 ano, são causadas mais frequentemente por valvas unicúspides, que é uma forma rara de apresentação (PEIXOTO et al, 2005; BONOW et al, 2011; JACOB, GRIFFIN, 2011).

As valvas aórticas bicúspides frequentemente apresentam um agrupamento familiar coerente com uma herança autossômica dominante de penetrância incompleta, sendo de 10% a prevalência aproximada entre familiares de um indivíduo afetado. Devido a esta prevalência aumentada, justifica-se a triagem ecocardiográfica dos parentes de primeiro grau. Estão associadas à dilatação da aorta ascendente assim como predispostas à progressão para um aneurisma aórtico (COHN, 2008; BRAUNWALD, et al, 2013; JACOB, GRIFFIN, 2011).

Em pacientes idosos, a etiologia predominante é a degenerativa e acomete normalmente valvas congenitamente bicúspides, mas podem ocorrer em valvas tricúspides. Valvas bicúspides degeneradas determinam início da sintomatologia na terceira década, enquanto as tricúspides, na sexta década de vida. Estima-se que 25% e 35% dos pacientes acima de 65 e 70 anos respectivamente, apresentam alterações hemodinâmicas consequentes à estenose (PEIXOTO et al, 2005).

Dentre as formas adquiridas, em pacientes jovens predomina a etiologia reumática, frequentemente acompanhada de outras lesões orovalvares, não sendo comum nestes casos, encontrar lesão aórtica isolada. Quando ocorre lesão aórtica isolada as formas congênita e degenerativa compõem o grupo de maior incidência, principalmente no sexo masculino. Lembrando que a incidência de EAo reumática vem caindo progressivamente nos países industrializados e em desenvolvimento. Causas menos comuns de estenose aórtica adquirida são a doença de Paget e a insuficiência renal crônica (BONOW et al, 2011; PEIXOTO et al, 2005).

## 2.2 HISTÓRIA NATURAL DA ESTENOSE AÓRTICA GRAVE

Na história natural da EAo, o advento de sintomas (angina, síncope e dispnéia induzida ao esforço) é um marcador de gravidade, com queda brusca na curva de sobrevida destes pacientes quando estes se iniciam (BRAUNWALD, 2011; SHAH, 2012; SERRANO, TIMERMAN, STEFANINI, 2010).

A progressão da doença valvar aórtica é lenta e gradual, aparecendo sintomas apenas nas fases tardias da patologia. Mesmo em pacientes com estenoses severas, observa-se um longo período assintomático e com baixa morbimortalidade. Entretanto, a obstrução é progressiva, frequentemente insidiosa, com a área valvar diminuindo em média 0,12 cm<sup>2</sup> ao ano, com aumentos da velocidade do jato aórtico em 0,32 m/seg ao ano e do gradiente médio em 7mmHg por ano. Estima-se que a sintomatologia surja quando a área valvar atinge cerca de 0,6 cm<sup>2</sup>, embora possa variar a medida da área valvar aórtica e o momento do início da sintomatologia. Uma vez sintomáticos, os pacientes passam a apresentar uma piora significativa de seu prognóstico, com média de sobrevida de dois a três anos, e aumento significativo no risco de morte súbita. A fração de ejeção desses pacientes correlaciona-se inversamente com sua sobrevida, consequentemente doentes com diminuição do débito cardíaco e do gradiente transvalvar apresentam pior prognóstico. Daí a importância da identificação precoce do surgimento de sintomas ou de disfunção ventricular (FE < 50%), que apontarão o momento de indicação de intervenção visando à interrupção da evolução natural da doença (PEIXOTO et al, 2005; BONOW et al, 2011; SHAH, 2012).

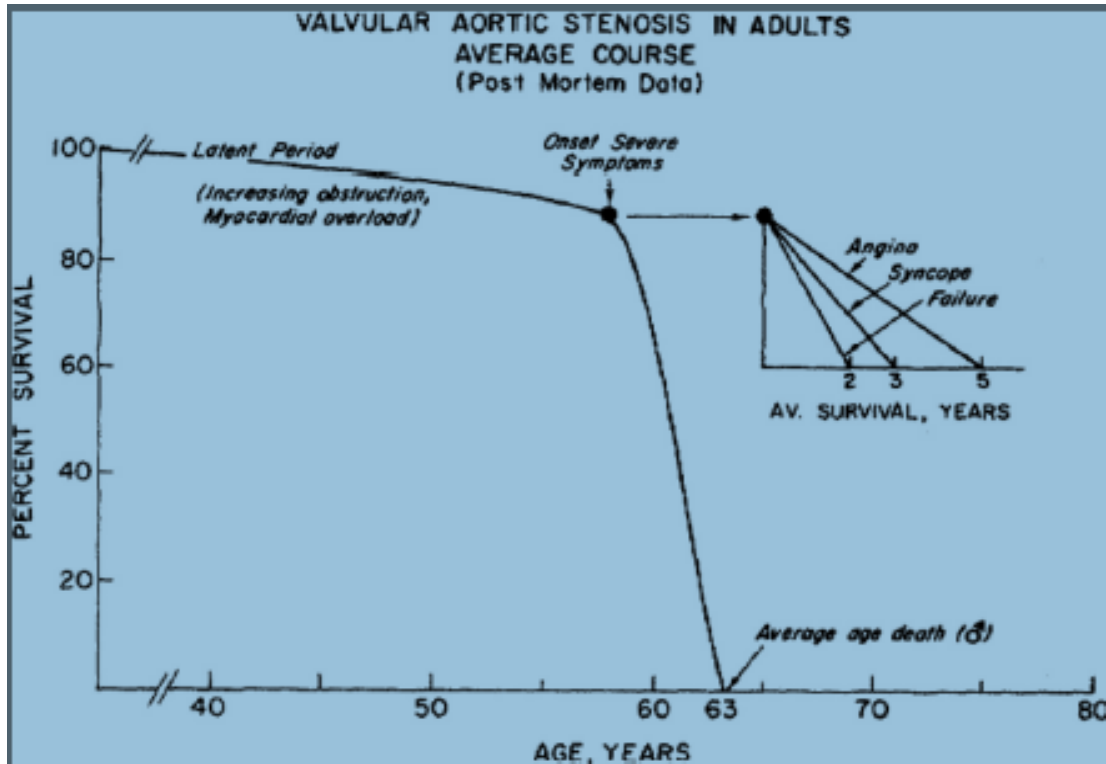


FIGURA 01 - A HISTÓRIA NATURAL DA ESTENOSE AÓRTICA, ENFATIZANDO UM LONGO PERÍODO PRÉ-SINTOMÁTICO E O RESULTADO DESANIMADOR ASSIM QUE OS SINTOMAS INICIAM. AV INDICA A MÉDIA

FONTE: SHAH, 2012.

Durante a progressão da estenose, mecanismos adaptativos visam preservar a função contrátil, o débito cardíaco e a fração de ejeção do VE. Assim, o VE se adapta a uma pressão sistólica elevada, sofrendo um processo de hipertrofia concêntrica, que leva a um aumento da espessura da parede e redução do volume do VE. A HVE leva ao aumento da pressão sistólica intraventricular, preservando a pós-carga e, conseqüentemente a fração de ejeção, permitindo que o paciente permaneça assintomático por um período variável de tempo. No entanto, a progressão da hipertrofia concêntrica adaptativa promove conseqüências indesejáveis, como insuficiência coronária por redução de reserva de fluxo coronário, que ocorre por desproporção entre oferta e consumo de oxigênio, secundária à hipertrofia das fibras miocárdicas, à compressão dos vasos intracoronarianos e ao aumento do trabalho cardíaco. Essas alterações promovem isquemia miocárdica, levando a posterior morte celular (SERRANO, TIMERMAN, STEFANINI, 2010).

Inicialmente, a região mais comprometida é o endocárdio. A progressiva perda muscular leva a disfunção sistólica e remodelamento ventricular. Antes, porém, ocorre disfunção diastólica, resultado da redução do relaxamento em razão da acentuada

hipertrofia ventricular esquerda. A disfunção diastólica aumenta significativamente a pressão intraventricular, com reflexo retrógrado nas pressões do átrio esquerdo e veias pulmonares. O comprometimento das câmaras direitas pode ocorrer nestes indivíduos, com ou sem disfunção ventricular esquerda. Essas alterações no miocárdio (isquemia, necrose ou fibrose focais), em AE e VE, podem favorecer o desenvolvimento de arritmias supraventriculares ou ventriculares, as últimas podendo levar à morte súbita. Dentre essas arritmias, as taquiarritmias teriam maior participação, contudo é importante lembrar da participação também das bradiarritmias no contexto de morte súbita (SERRANO, TIMERMAN, STEFANINI, 2010).

Os pacientes com estenose aórtica acentuada têm comprometimento em graus variáveis do sistema de condução do estímulo elétrico pela proximidade estrutural com o anel valvar aórtico. A infiltração de cálcio no sistema de condução pode favorecer bradiarritmias e posterior assistolia ventricular (SERRANO, TIMERMAN, STEFANINI, 2010).

O sintoma mais comum e mais precoce nos pacientes com EAo é a dispnéia aos esforços e intolerância aos exercícios. Esse sintoma é explicado pela disfunção diastólica de VE, que leva à congestão pulmonar após um aumento grande na pressão diastólica final do ventrículo (exercício físico, por exemplo). A dispnéia paroxística noturna, o edema agudo pulmonar e a dispnéia são manifestações muito tardias no paciente com EAo (SERRANO, TIMERMAN, STEFANINI, 2010).

Angina ocorre em dois terços dos pacientes com EAo crítica. É semelhante à angina da doença arterial coronariana e resulta tanto do aumento da necessidade de oxigênio pelo miocárdio como da diminuição do aporte. A hipertrofia ventricular, o baixo fluxo aórtico e o aumento da pressão diastólica do VE levam a esses mecanismos (SERRANO, TIMERMAN, STEFANINI, 2010).

A síncope ocorre pela redução da perfusão cerebral. Esses indivíduos apresentam um débito cardíaco fixo devido à obstrução. Quando há situações que demandam maior aporte periférico de oxigênio, o coração não é capaz de aumentar o volume de sangue ejetado, o que reduz a perfusão cerebral e leva a sintomas vertiginosos ou síncope. Além disso, tal sintoma pode decorrer de arritmias como fibrilação atrial ou bloqueio atrioventricular total (SERRANO, TIMERMAN, STEFANINI, 2010).

Estudos da patologia da válvula sugerem um papel potencial para dislipidemia, inflamação e angiogênese no processo, mas terapias farmacológicas

utilizando estatinas para redução de dislipidemia e processos inflamatórios associados produziram resultados inconsistentes, mas em grande parte resultados negativos em termos de redução da taxa de progressão da estenose aórtica (BONOW et al, 2011; TARASOUTCHI et al, 2011; SHAH, 2012).

### 2.3 DIAGNÓSTICO ECOCARDIOGRÁFICO

O diagnóstico da EAo baseia-se na anamnese, exame físico, e avaliação complementar. A anamnese deve ser minuciosa objetivando-se estabelecer a real capacidade funcional do paciente e identificar a presença de sintomas relacionados, uma vez que é comum que os pacientes limitem as atividades com o advento dos sintomas, mascarando desta forma, comprometimentos mais relevantes da sua classe funcional (KATZ, TARASOUTCHI, GRINBERG, 2010).

A ecocardiografia constitui a mais importante ferramenta complementar no diagnóstico da EAo, fornecendo não apenas a anatomia valvar, mas também a quantificação dos gradientes e da área valvar aórtica (tabela 01). Permite ainda a avaliação da repercussão hemodinâmica da doença pela detecção da hipertrofia ventricular esquerda e a avaliação das funções sistólica e diastólica do VE (TARASOUTCHI et al, 2011).

Na prática diária, a gravidade da EAo é avaliada com Doppler ecocardiograma através dos gradientes transvalvares (pico e médio) e do cálculo da área efetiva da valva aórtica, através da equação da continuidade (BONOW et al, 2006; CLAVEL et al, 2012).

A determinação dos gradientes aórticos pelo Doppler é muito precisa, desde que o feixe esteja devidamente alinhado com o fluxo aórtico. Gradientes aórticos são dependentes do fluxo transvalvar, e a área valvar, apesar de válida, é uma medida menos robusta, especialmente em razão da dificuldade em se medir a via de saída do VE em alguns pacientes. Portanto, a área valvar isoladamente não deve ser usada na tomada de decisão e outros parâmetros, como a classe funcional, gradiente pressórico transvalvar, taxa de fluxo transvalvar e a função ventricular devem ser considerados. Quando é difícil obter a área da valva, o índice da velocidade do fluxo da via de saída do VE pela velocidade da valva aórtica (*dimensionless index*) pode ser usado para



estimar a gravidade da lesão (quando  $< 0,25$  indica EAo importante). Ocasionalmente, a ETE pode ser indicada para analisar melhor a valva aórtica ou mesmo medir a área valvar. Mais recentemente, a aferição precisa dessa área faz-se possível também por meio da ecocardiografia tridimensional (TARASOUTCHI et al, 2011).

Tradicionalmente, a estenose aórtica severa é definida como uma área valvar aórtica (AVA)  $< 1,0 \text{ cm}^2$ , com gradiente sistólico médio ao doppler  $\geq 40 \text{ mmHg}$  ou uma velocidade de pico aórtica  $\geq 4 \text{ m/s}$ , sendo que na prática clínica, é comum um doente apresentar apenas 1 ou 2 destes critérios (AWTRY, DAVIDOFF, 2011; TARASOUTCHI et al, 2011; VAHANIAN et al, 2012; ELEID et al, 2013).

TABELA 01 - CLASSIFICAÇÃO DA ESTENOSE AÓRTICA SEGUNDO CRITÉRIOS ECOCARDIOGRÁFICOS

	<b>Discreta</b>	<b>Moderada</b>	<b>Importante</b>
Velocidade do jato (m/s)	$< 3,0$	3,0 a 4,0	$> 4,0$
Gradiente médio (mmHg)	$< 25$	25 a 40	$> 40$
Área valvar ( $\text{cm}^2$ )	$> 1,5$	0,8 a 1,5	$< 0,8$ ( $< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ )

FONTE: TARASOUTCHI, F. et al., 2011.

Pacientes com estenose aórtica grave de evolução de longa data podem evoluir com disfunção ventricular. A fração de ejeção reduzida pode não gerar gradiente de pressão significativo na válvula aórtica estenosada. Nestes pacientes com estenose aórtica, baixos gradientes e função ventricular deprimida, o uso da ecocardiografia sob estresse com dobutamina é bem estabelecido. O teste pode não apenas estabelecer a gravidade da lesão valvar, mas também elucidar se há reserva contrátil, que trata-se de um importante fator prognóstico. Baixa dose de dobutamina deve ser utilizada (até  $20 \text{ mcg/kg/min}$ ) e se houver um aumento no volume de ejeção e no gradiente médio, enquanto a área da valva aórtica permanece inalterada, a estenose aórtica é significativa e pode ser responsável pela disfunção ventricular esquerda. Se o gradiente continua baixo, apesar de um volume de ejeção maior, e a área valvar aórtica aumenta, a estenose aórtica é considerada discreta. Se não há aumento no volume de ejeção, a gravidade da estenose aórtica não pode ser estabelecida (AWTRY, DAVIDOFF, 2011; TARASOUTCHI et al, 2011).

## 2.4 CATETERISMO CARDÍACO NA ESTENOSE AÓRTICA

Quando os dados clínicos e ecocardiográficos são típicos de EAo importante isolada, a angiografia coronariana pode ser o único procedimento invasivo necessário antes da cirurgia. Uma avaliação completa com cateterismo direito e esquerdo pode ser recomendada se existe discrepância entre os dados clínicos e ecocardiográficos (Tabela 02) (TARASOUTCHI et al, 2011).

O gradiente pressórico através de uma valva aórtica estenótica está relacionado à área do orifício valvar e ao fluxo transvalvar. Na presença de um débito cardíaco baixo, gradientes pressóricos relativamente mais baixos podem ser obtidos em pacientes com EAo importante. Por sua vez, durante o exercício ou estados de fluxo elevado, gradientes pressóricos significativos podem ser medidos em valvas aórticas com estenoses mínimas. Por esses motivos, uma avaliação completa da EAo requer medida do fluxo transvalvar, determinação do gradiente pressórico transvalvar médio e cálculo do orifício valvar efetivo (TARASOUTCHI et al, 2011).

Pacientes com EAo importante e débito cardíaco baixo com frequência se apresentam com um gradiente pressórico médio menor que 30mmHg. Esses pacientes podem ser difíceis de distinguir daqueles com baixo débito cardíaco e EAo discreta a moderada. Nos pacientes com EAo verdadeiramente importante, a lesão estenótica contribui para uma pós-carga elevada, FE reduzida e baixo volume sistólico. Nos pacientes com EAo discreta a moderada, a disfunção contrátil primária é responsável pela redução na FE e baixo volume sistólico. Em ambas as situações, o estado de baixo fluxo e gradiente pressórico baixo contribuem para um cálculo de área efetiva valvar que pode atingir o critério de EAo importante (MIGLIORE et al, 2010; TARASOUTCHI et al, 2011).

Em pacientes selecionados com EAo de fluxo baixo/ gradiente baixo e disfunção ventricular, pode ser útil determinar o gradiente pressórico transvalvar e calcular a área valvar em estado basal e novamente durante exercício ou com estresse farmacológico em dose baixa dobutamina, com o propósito de demonstrar se a estenose é importante ou moderada. Tais estudos podem ser realizados na ecocardiografia ou no laboratório de hemodinâmica. Pacientes que não apresentam estenose importante exibem um aumento na área valvar e pouca alteração no

gradiente durante o aumento no volume sistólico. Logo, se a dobutamina produz um aumento no volume sistólico e um aumento na área valvar maior do que 0,2cm<sup>2</sup> e discreta alteração no gradiente, é provável que a avaliação basal tenha superestimado o gradiente. Pacientes com falha em apresentar um aumento no volume sistólico com a dobutamina (menos do que 20%), referida como “falta de reserva contrátil”, parecem ter um pior prognóstico, seja com tratamento clínico ou cirúrgico (TARASOUTCHI et al, 2011).

TABELA 02 - INDICAÇÕES DE CATETERISMO CARDÍACO NA ESTENOSE AÓRTICA

<b>Classe de recomendação</b>	<b>Indicação</b>	<b>Nível de evidência</b>
Classe I	Cateterismo cardíaco para realização de medidas hemodinâmicas para avaliação da gravidade da EAo em pacientes sintomáticos quando os testes não invasivos são inconclusivos.	C
Classe I	Cineangiocoronariografia antes do tratamento cirúrgico da valva aórtica em pacientes com fatores de risco para DAC.	B
Classe I	Cineangiocoronariografia antes da intervenção transcaterter da valva aórtica em pacientes com fatores de risco para DAC.	C
Classe IIa	Cineangiocoronariografia em pacientes com EAo em quem um autoenxerto pulmonar (cirurgia de Ross) é planejado e se a origem das artérias coronarianas não foi identificada por técnica não invasiva	C
Classe IIa	Cateterismo cardíaco com infusão de dobutamina para avaliação hemodinâmica da EAo na presença de disfunção do VE e gradiente baixo.	C
Classe III	Cateterismo cardíaco para realização de medidas hemodinâmicas para avaliação da gravidade da EAo antes da cirurgia da valva aórtica quando os testes não invasivos são adequados e concordantes com os achados clínicos.	C
Classe III	Cateterismo cardíaco para realização de medidas hemodinâmicas para avaliação da função ventricular e da gravidade da EAo em pacientes assintomáticos	C

EAo - Estenose aórtica; DAC - Doença arterial coronariana; VE - Ventrículo esquerdo.

FONTE: TARASOUTCHI, F. et al., 2011.

## 2.5 TRATAMENTO CLÍNICO DA ESTENOSE AÓRTICA

O tratamento farmacológico na EAo é voltado ao alívio de sintomas em pacientes não candidatos ao tratamento cirúrgico ou com ponte para tal, ao tratamento

de comorbidades associadas à estenose aórtica, e à profilaxia da endocardite infecciosa (EI). Nos pacientes com EAo de etiologia reumática, a prevenção secundária da febre reumática deve ser instituída (TARASOUTCHI et al, 2011).

Os pacientes com EAo importante assintomáticos têm sido tema de muito debate nos últimos anos. De acordo com o paradigma anterior, baseado em observações das décadas de 1960 e 1970, esses pacientes poderiam ser observados clinicamente, desde que não apresentassem disfunção ventricular sistólica, uma vez que sua curva de sobrevida seria semelhante à da população em geral. Entretanto, o conceito de “benignidade” da EAo importante sem sintomas tem sido refutado nos últimos anos, basicamente apoiado em duas premissas:

- a) nem sempre o paciente assintomático está realmente livre de sintomas, muitas vezes limitando progressivamente suas atividades, mascarando sintomas (especialmente idosos); sendo então, na realidade, “pseudoassintomáticos”, e, dessa forma, têm pior prognóstico.
- b) o grupo de pacientes assintomáticos é heterogêneo, e alguns fatores de risco indicam pior prognóstico (TARASOUTCHI et al, 2011; SHAH, 2012).

Estudos da patologia da válvula sugerem um papel potencial para dislipidemia, inflamação e angiogênese no processo, mas terapias farmacológicas utilizando estatinas para redução de dislipidemia e processos inflamatórios associados produziram resultados inconsistentes, mas em grande parte resultados negativos em termos de redução da taxa de progressão da estenose aórtica. Assim, na ausência de terapias médicas modificadoras da doença específicas e eficazes, a cirurgia de substituição da válvula aórtica tem sido e continua sendo a pedra angular no manejo da estenose aórtica grave (BONOW et al, 2011; TARASOUTCHI et al, 2011; SHAH, 2012).

## 2.6 TRATAMENTO CIRÚRGICO DA ESTENOSE AÓRTICA

Existe concordância geral entre clínicos e cirurgiões que, quando a estenose aórtica grave é acompanhada por 1 ou mais sintomas, tais como dor no peito, síncope ou pré-síncope, morte súbita ressuscitada, dispnéia, fadiga, intolerância ao esforço, ou disfunção do ventrículo esquerdo ( $FE < 50\%$  ou menos), a troca valvar aórtica é

recomendada devido ao bem estabelecido resultado sombrio ( 50% de mortalidade em 3 anos) nos casos sintomáticos não operados e, em geral excelentes resultados cirúrgicos com índices relativamente baixos de morbimortalidade perioperatória, mesmo entre os octogenários (Figuras 01 e 02). (BONOW et al, 2006; CLAVEL et al, 2012; SHAH, 2012; VAHANIAN et al, 2012).

Assim, apesar da ausência de dados de um ensaio clínico randomizado, a estenose aórtica grave sintomática é considerada classe 1 de indicação de cirurgia por várias organizações profissionais. Em alguns pacientes, especialmente idosos, a troca valvar aórtica oportuna não é considerada porque os sintomas são erroneamente atribuídos a comorbidades, ou a gravidade da estenose aórtica subjacente é subestimada por índices tradicionais, como o gradiente da válvula aórtica e a velocidade de pico, o que é particularmente o caso em pacientes com baixo fluxo, e baixo gradiente com FEVE diminuída, mas é também verdade com uma variante recentemente reconhecida associada com baixo fluxo paradoxal, baixo gradiente na estenose aórtica grave apesar da FE normal do VE (SHAH, 2012).

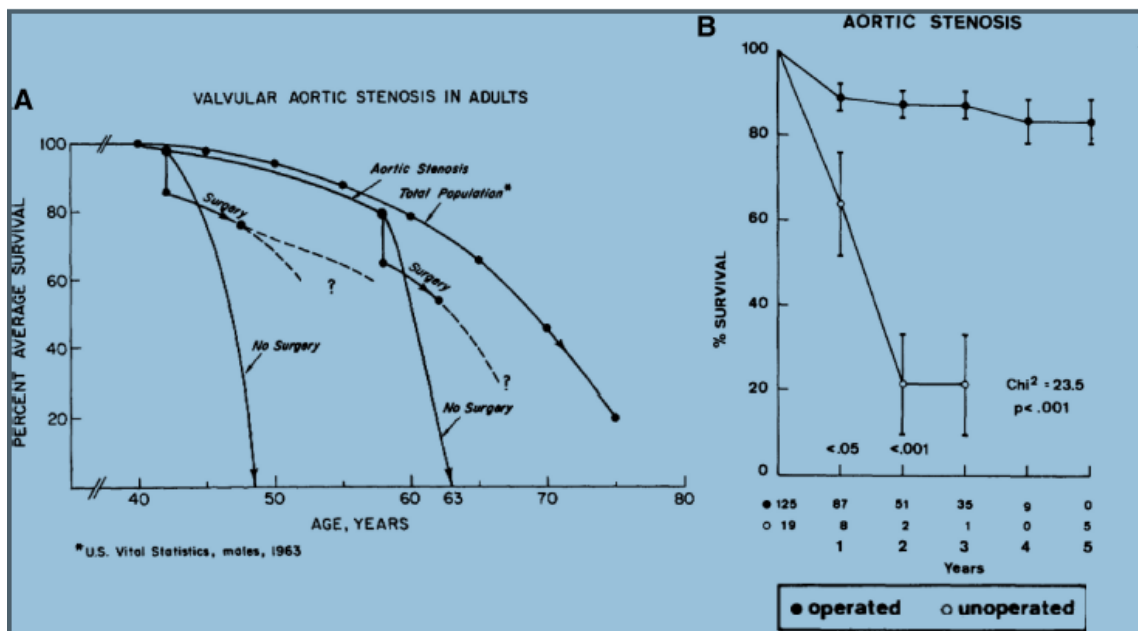


FIGURA 02 - O RESULTADO DRAMATICAMENTE FAVORÁVEL DOS PACIENTES COM ESTENOSE AÓRTICA SINTOMÁTICA SUBMETIDOS À TROCA VALVAR CIRÚRGICA É REPRESENTADO. A) COMPARAÇÃO DA PORCENTAGEM DE SOBREVIVÊNCIA NA POPULAÇÃO MASCULINA >40 ANOS DE IDADE COM ESTENOSE AÓRTICA COM E SEM CIRURGIA EM RELAÇÃO À POPULAÇÃO ADULTA; B) A SOBREVIVÊNCIA MÉDIA DE PACIENTES COM ESTENOSE AÓRTICA SINTOMÁTICA COM E SEM CIRURGIA.

FONTE: SHAH, 2012.

TABELA 03 - AS PRINCIPAIS INDICAÇÕES PARA O TRATAMENTO CIRÚRGICO NA EAo

<b>Classe de recomendação</b>	<b>Indicação</b>	<b>Nível de evidência</b>
Classe I	Pacientes com EAo importante sintomáticos	B
Classe I	Pacientes com EAo importante que serão submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica ou a cirurgia da aorta torácica ou outra cirurgia valvar concomitante	C
Classe I	Pacientes com EAo importante e FE < 50%	C
Classe IIa	Pacientes com EAo moderada que serão submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica ou a cirurgia da aorta torácica ou outra cirurgia valvar concomitante	B
Classe IIa	Pacientes com EAo importante, assintomáticos, que apresentem resposta anormal no teste de esforço (sintomas desproporcionais ao esforço realizado ou hipotensão)	C
Classe IIa	Pacientes com EAo importante, assintomáticos, com indicadores de pior prognóstico (área valvar < 0,7cm <sup>2</sup> , gradiente médio transvalvar aórtico > 60mmHg e velocidade de jato transvalvar aórtico > 5 m/s), desde que o risco cirúrgico do paciente seja baixo	C
Classe IIb	Pacientes com EAo importante, assintomáticos, com alto risco de progressão da doença (idade avançada, calcificação valvar acentuada, DAC)	C
Classe IIb	Pacientes com EAo discreta a moderada que serão submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica e que apresentem preditores de progressão rápida da EAo, como calcificação valvar acentuada	C
Classe IIb	Pacientes com EAo com gradiente médio < 40mmHg e disfunção ventricular, mas com reserva contrátil.	C
Classe IIb	Pacientes com EAo importante, assintomáticos, com arritmias ventriculares complexas durante o teste de esforço	C
Classe IIb	Pacientes com EAo importante, assintomáticos, com hipertrofia ventricular importante (septo e parede posterior > 15mm).	C
Classe III	Pacientes assintomáticos com EAo que não se encaixem nas indicações acima	B

EAo - Estenose aórtica; FE - Fração de ejeção; DAC - Doença arterial coronariana

FONTE: TARASOUTCHI, F. et al., 2011.

## 2.7 ESTENOSE AÓRTICA GRAVE BAIXO FLUXO-GRADIENTE PARADOXAL

Recentemente, tem-se constatado um aumento expressivo da síndrome do baixo fluxo na estenose aórtica grave associada à fração de ejeção preservada (FE), bem como a entidade chamada baixo fluxo-gradiente paradoxal (HACHICHA et al, 2007; ELEID et al, 2013).

Aproximadamente 30% dos pacientes encaminhados à ecocardiografia para avaliação de estenose aórtica severa têm apresentado discrepâncias nos parâmetros ecocardiográficos indicando estenose severa baseada na área valvar aórtica, e estenose aórtica não severa pelo gradiente pressórico e pelo volume sistólico, apesar de uma fração de ejeção normal (HACHICHA et al, 2007; JANDER et al, 2011; MAES et al, 2014).

Estudos retrospectivos recentes têm sugerido que tal gradiente transvalvar baixo (<40 mmHg) na presença de uma área valvar aórtica calculada de 1,0 cm<sup>2</sup>, área valvar indexada menor de 0,6 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> e fração de ejeção preservada pode ser devido ao volume de ejeção reduzido e que os pacientes com esta apresentação representam um subgrupo com estágio avançado de doença valvar aórtica grave com prejuízo da função ventricular e prognóstico pior, especialmente se a cirurgia para troca valvar aórtica não for indicada (HACHICHA et al, 2007; JANDER et al, 2011; CLAVEL et al, 2012; MIGLIORE et al, 2010; ELEID et al, 2013).

No entanto, um estudo recente envolvendo 1.525 pacientes do estudo SEAS descobriu que 435 (29%) pacientes assintomáticos apresentavam EAo “importante” e baixos gradientes na presença de FE ≥ 55%. A evolução desses pacientes foi semelhante à de pacientes com EAo moderada. Concluiu-se que, desde que os pacientes sejam assintomáticos, devem ser manejados como pacientes com EAo moderada e acompanhados com a utilização da ecocardiografia (TARASOUTCHI et al, 2011).

Como a fração de ejeção não é um índice puro de contratilidade ventricular, sendo influenciada por pré e pós-carga, novos índices não invasivos de análise da contratilidade têm surgido, como o strain e strain rate. Estudos em pacientes com EAo importante e FE normal, que apresentavam strain diminuído, mostraram que após a cirurgia o strain desses pacientes se normalizou, sugerindo que pacientes com EAo importante e função sistólica “normal” pelos métodos convencionais podem já apresentar disfunção incipiente do VE, quando técnicas mais avançadas de avaliação da função ventricular são empregadas (TARASOUTCHI et al, 2011).

Vários outros critérios foram propostos na literatura para diferenciar estenose aórtica severa verdadeira da falsa, no contexto de estenose aórtica severa baixo fluxo e baixo gradiente, incluindo os seguintes: gradiente médio de pico pela EED >30 mmHg, área efetiva do orifício (EOA) <1,0, e um aumento absoluto na EOA <0,3 cm<sup>2</sup> durante a EED. No entanto, as mudanças no gradiente e na EOA durante o estresse

dependem em grande medida da magnitude que o fluxo de reposição alcançou durante EED, que pode variar consideravelmente de um paciente para outro (BLAIS et al, 2005).

Devido a isso, buscou-se investigar o uso de novos parâmetros, como a área do orifício efetivo projetado (EOAproj) associada a normalidade da taxa de fluxo transvalvar (250 ml/s), para melhor diferenciar a estenose aórtica verdadeiramente grave (TS) e pseudo-grave (PS) durante a ecocardiografia sob estresse pela dobutamina (EED). Alterações em vários parâmetros de gravidade da estenose aórtica têm sido usados para diferenciar entre TS e PS durante EED. No entanto, a magnitude destas alterações carece normalização porque elas são dependentes da magnitude da mudança do fluxo transvalvar ocorrendo durante a EED (BLAIS et al, 2005).

EOAproj fornece uma avaliação padronizada de gravidade da estenose aórtica com EED e melhora a precisão do diagnóstico para distinguir TS e PS em pacientes com baixo fluxo e baixo gradiente (BLAIS et al, 2005).

Em comparação ao tratamento conservador, a substituição valvar aórtica melhora a sobrevida e a qualidade de vida no seguimento, sendo que o atraso na cirurgia é um preditor de pior prognóstico nesses pacientes. Devido a isso, é importante a correta avaliação da gravidade da EAo e da função ventricular, para indicar o tratamento adequado.

## 2.8 DISCUSSÃO

De acordo com estimativas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), no ano de 2050, brasileiros com idade superior aos 75 anos de idade representarão 10% do total populacional. Devido a essa progressão da pirâmide demográfica brasileira para a forma de trapézio, pelo aumento da proporção de idosos, a história natural da estenose aórtica aterosclerótica tem ganho maior relevância médico-social no Brasil (GRINBERG, ACCORSI, 2009; KATZ, TARASOUTCHI, GRINBERG, 2010).



A EAo é a doença valvular mais comum nos países desenvolvidos, sendo a 2ª causa mais frequente para cirurgia cardíaca, perdendo somente para a doença aterosclerótica coronariana. Considera-se uma doença dos idosos, aumentando sua prevalência com a idade e, geralmente, os pacientes apresentando sintomatologia típica por volta da sétima década de vida (BONOW et al, 2006).

Esta doença está presente em 2-9% da população geral com mais de 65 anos de idade (FAGGIANO et al, 2006). Acompanhando esta percentagem, temos um aumento do número de procedimentos terapêuticos efetuados durante os últimos 10 anos, nomeadamente a substituição da válvula aórtica isolada, ou associada à cirurgia de revascularização miocárdica (TARASOUTCHI et al, 2011).

A etiologia do processo patológico da válvula aórtica está sendo modificada nos últimos anos. Passik e colaboradores analisaram as características das válvulas em 646 pacientes com EAo pura que se submeteram à substituição valvar durante 1981 e 1985 na Mayo Clinic. Durante cinco anos de estudo, a frequência da doença pós-reumática diminuiu de 30% para 18%, e a frequência relativa da válvula aórtica bicúspide de 37% para 33%. Em contraste, a frequência da EAo degenerativa aumentou de 30% para 46% (FAGGIANO et al, 2006).

Vários estudos foram publicados nos últimos anos permitindo clarificar a epidemiologia da doença valvular aórtica. No estudo *The EuroHeart Failure Survey*, pretendia-se verificar a qualidade do tratamento de pacientes europeus com insuficiência cardíaca. Dos 46788 pacientes acompanhados por um período superior a seis semanas, 24% foram suspeitados ou confirmados com insuficiência cardíaca, dos quais: 29% tinham como causa uma doença valvular, 68% doença arterial coronária e 6% cardiomiopatia dilatada idiopática. A EAo foi a anormalidade valvular mais comum (33,9% e 46,6% no grupo total e no subgrupo cirúrgico, respectivamente). A etiologia mais frequente foi a degenerativa com 81,9%, seguida da reumática com 11,2% e congênita com 5,6%. Dentro dos 512 pacientes com EAo, 54,3% eram idosos (mais de 70 anos), 80% tinham a função sistólica ventricular esquerda (FSVE) mantida (> 60%), e 85% tinham sintomas de insuficiência cardíaca.

Os mecanismos precisos envolvidos na fisiopatologia da estenose aórtica e sua progressão não são completamente compreendidos, mas o avanço da idade e os fatores de risco relacionados com a aterosclerose têm sido implicados no processo. De fato, a doença aterosclerótica da artéria coronária está presente em quase 50% dos pacientes com estenose aórtica. Apesar de estudos retrospectivos

correlacionarem o tratamento com medicações HMG-CoA redutase (estatinas) com a baixa progressão da EAo degenerativa, a maioria dos resultados foram negativos para tal afirmação (BONOW et al, 2011; TARASOUTCHI et al, 2011; SHAH, 2012).

Os pacientes com EAo, mesmo que apresentem a mesma área valvar, função ventricular preservada e ausência de sintomatologia, não são idênticos; ou seja, existem outras variáveis que podem aumentar ou diminuir o risco desses pacientes, tornando-os heterogêneos. Médicos que tratam de pacientes com estenose aórtica, com frequência enfrentam o dilema de o que fazer com o paciente, especialmente um paciente idoso, com sinais físicos e ecocardiográficos de estenose aórtica grave que alega ser assintomático (TARASOUTCHI et al, 2011; SHAH, 2012).

Um grande número de pacientes com estenose aórtica grave negam sintomas por muitos anos, consistente com a fase bem conhecida de pré-sintomático que tinha sido originalmente definida por Ross e Braunwald há mais de 40 anos. Determinada proporção dos chamados indivíduos assintomáticos podem ter subconscientemente reduzidos seus níveis de atividade a níveis baixos, mascarando assim seus verdadeiros sintomas ou intolerância ao esforço (SHAH, 2012).

A intolerância ao esforço pode ser desmascarada objetivamente utilizando-se uma versão modificada do teste de estresse supervisionado, em que 30% dos pacientes aparentemente assintomáticos com estenose aórtica grave têm um teste de esforço anormal, e em tais pacientes, a substituição da valva aórtica é considerada razoável. A indução de sintomas, manifestações isquêmicas, arritmias ventriculares graves ou um aumento inesperado da pressão arterial e uma resposta hipotensora predizem um resultado adverso (SHAH, 2012).

O aumento do gradiente valvar em resposta ao exercício à ecocardiografia de esforço também parece ter valor incremental na estratificação de risco, mas ainda não foi incorporado em diretrizes internacionais. Em um artigo recente, Marechaux e colaboradores (2010) mostraram que a ecocardiografia de esforço fornece informação prognóstica incremental, além da obtida na ecocardiografia de repouso ou no teste ergométrico. Um aumento no gradiente médio maior que 20mmHg com o exercício foi independentemente associado a um aumento de 3,8 vezes no risco de eventos. Pacientes que tiveram tanto um gradiente médio basal maior que 35mmHg e um aumento do gradiente induzido pelo exercício maior que 20mmHg apresentaram um aumento de 9,6 vezes no risco de eventos, em comparação com aumento de 2,5 vezes em pacientes com um gradiente basal maior que 35mmHg e um aumento no

gradiente menor ou igual a 20mmHg com o exercício (TARASOUTCHI, MONTERA, GRINBERG et al, 2011).

As duas principais preocupações em pacientes com estenose aórtica grave assintomática são os riscos de morte súbita e do desenvolvimento de disfunção do VE sintomática ou subclínica. A incidência global de morte súbita em indivíduos assintomáticos é de 0% a 4,1% ao ano, com aproximadamente uma média de risco anual de 1%. O risco global de morte súbita em pacientes assintomáticos é comparável ou menor do que a mortalidade cirúrgica (SHAH, 2012).

No entanto, no grupo assintomático, a progressão da doença e o desenvolvimento de sintomas é bastante comum, com taxas variáveis de desenvolvimento de sintomas, dependendo da gravidade inicial da estenose aórtica. Uma vez sintomáticos, os pacientes passam a apresentar uma piora significativa de seu prognóstico, com média de sobrevida de dois a três anos, e aumento significativo no risco de morte súbita, fazendo com que a cirurgia seja imperativa (SHAH, 2012).

Conseqüentemente, o médico deve monitorar pacientes de alto risco assintomáticos em intervalos mais curtos (talvez a cada três meses em vez de a cada ano como atualmente recomendado pelas diretrizes nacionais) e intervir prontamente, logo após o início dos sintomas ou evidência de deterioração da função do VE, antes que eventos adversos ocorram (SHAH, 2012).

Nesse contexto, em que os indivíduos com EAo severa que tenham a mesma área valvar e outras características similares, na realidade são totalmente diferentes; encontra-se a estenose aórtica severa com baixo fluxo e baixo gradiente a despeito da FE preservada, uma entidade clínica recentemente descrita, na qual os pacientes com estenose aórtica severa têm gradiente e volume sistólico menores do que o esperado para a patologia (HACHICHA et al, 2007; JANDER et al, 2011; MAES et al, 2014).

Esse modo de apresentação da estenose aórtica severa é relativamente frequente (acima de 35% dos casos), e estes pacientes têm características que insinuam estar em estágios mais avançados da doença e também ter um pior prognóstico se forem tratados clinicamente em comparação com a troca valvar aórtica. A maioria destes pacientes é levada à cirurgia pelo fato de que o baixo gradiente parece subestimar a severidade da doença (HACHICHA et al, 2007; JANDER et al, 2011; CLAVEL et al, 2012; MIGLIORE et al, 2010; DUMESNIL, PIBAROT, 2012; MAES et al, 2014).

O padrão está associado à maior pós-carga global do ventrículo esquerdo, remodelação concêntrica mais pronunciada, a evidência de disfunção miocárdica intrínseca, e menor sobrevida, corroborando a hipótese de Hachicha e colaboradores (2007), de que estes pacientes estariam em um estágio mais avançado da doença do que os seus homólogos com o padrão normal de fluxo. Alguns autores consideram de fato esta nova entidade como uma forma terminal de EAo, com aumento da fibrose intersticial, redução da função longitudinal ventricular esquerda, e de prognóstico reservado, enquanto que os outros pensam que ela representa uma forma relativamente benigna de EAo, com um resultado semelhante àquele da EAo moderada (DUMESNIL, PIBAROT, 2012; MAES et al, 2014).

Um olhar mais atento em dados publicados mostra também que, em comparação com os pacientes com gradiente médio alto (HG-SAS), aqueles com gradiente médio baixo paradoxal (PLG-SAS) são geralmente mais velhos, mais frequentemente apresentam comorbidades, como hipertensão, diabetes mellitus, ou fibrilação atrial, mais frequentemente apresentam-se com doença arterial coronariana concomitante, e são menos propensos a ser encaminhados para TVA, todos os fatores conhecidos por influenciar resultados em pacientes com doença cardíaca (MAES et al, 2014).

A única maneira para contornar esta limitação é a utilização de dados de estudos prospectivos controlados. Recentemente, Jander e colaboradores (2011), através do estudo SEAS, que envolveu 1.873 pacientes com EAo assintomática, onde o desfecho final era comparar os resultados de PLG-SAS, HG-SAS, e EAo moderada, descobriram que pacientes com PLG-SAS e aqueles com EAo moderada tinham semelhante sobrevida cardiovascular livre de eventos e que ambos os grupos tinham um resultado muito melhor em comparação com pacientes com HG-SAS (MAES et al, 2014).

Os resultados de Maes e colaboradores (2014) também contradizem a teoria que PLG-SAS representa, uma fase terminal da doença. Se isso fosse verdade, a progressão da doença deveria estar associada a uma diminuição progressiva do gradiente médio transvalvar. Observou-se exatamente o oposto, sendo que análise cuidadosa de ecocardiogramas seriados indica que aproximadamente 82% dos pacientes com EAo severa e baixo gradiente paradoxal aumentaram seu gradiente médio ao longo do tempo, 50% deles até mesmo evoluindo com alto gradiente no final do seguimento.

Tomados em conjunto, os resultados de Maes e colaboradores (2014) indicam que a EAo severa com baixo gradiente paradoxal é uma forma menos maligna da patologia em comparação com EAo com gradiente médio alto. Especula-se que ela represente uma fase de transição entre EAo verdadeiramente moderada (com baixos gradientes médios e uma  $AVA > 0,6 \text{ cm}^2 / \text{m}^2$ ) e verdadeiramente grave (com altos gradientes médios e  $AVA < 0,6 \text{ cm}^2 / \text{m}^2$ ) e que o uso da equação de continuidade explicaria por que alguns pacientes passam transitoriamente por uma fase de baixo gradiente paradoxal durante a progressão de sua doença. Em primeiro lugar, a equação de continuidade mede o tamanho do orifício funcional em vez do orifício anatômico, como a fórmula de Gorlin. Isso ocorre, pois na sua forma simplificada, ele negligencia o coeficiente de contração do orifício, um fator que compensa a convergência contínua de fluido. Sob condições fisiológicas de escoamento, o grau de subestimação do orifício anatômico pela equação de continuidade é esperado para ser em torno de 10% a 15%. Em segundo lugar, na prática clínica diária, o volume sistólico do VE, que está no numerador na equação de continuidade, é mais frequentemente calculado usando medidas ecocardiográficas bidimensionais transversais do trato de saída de VE, assumindo um orifício circular. Vários estudos têm mostrado recentemente que o trato de saída de VE raramente é circular e mais frequentemente exibe uma forma elíptica, fazendo com que o volume de curso do VE seja subestimado cerca de 10% a 15%.

Isso tem um grande impacto sobre a classificação da gravidade da EAo porque muitos pacientes que se julgam ter EAo severa ao assumir que a via de saída do VE é circular podem ter apenas EAo moderada quando se mede a verdadeira superfície da via de saída por planimetria. Curiosamente, um recente estudo também demonstrou que PLG-SAS geralmente exibe um menor grau de calcificação da válvula, em comparação com HG-SAS, corroborando a hipótese de que estas válvulas estão em um estágio menos avançado da doença em comparação com HG-SAS. (MAES et al, 2014).

A gravidade da presente entidade também é corroborada de forma independente pela observação de uma maior diminuição no encurtamento percentual da parede do que em pacientes com fluxo normal e uma sobrevivência significativamente menor quando tratados somente com medicação ao invés do tratamento cirúrgico (HACHICHA et al, 2011).

O estudo Sinvastatina e Ezetimiba em Estenose Aórtica (SEAS), mostrou que um terço dos pacientes com EAo grave, assintomáticos com função sistólica de VE preservada apresentaram algum grau de disfunção miocárdica, refletida pela redução do encurtamento mesoparietal. Constatou-se também que a carga total (valvular mais arterial) e carga hemodinâmica estimadas pela impedância válvulo-arterial foram as principais determinantes da disfunção miocárdica. Finalmente, mostrou-se que um terço dos pacientes assintomáticos com EAo grave tinha reduzido o volume de ejeção, apesar de função sistólica preservada. Tudo isso está associado à remodelação concêntrica mais pronunciada, cavidade ventricular reduzida, carga global aumentada e redução de encurtamento do VE mesoparietal (CRAMARIUC et al, 2009).

Ao contrário do encurtamento percentual (EP) da parede, a fração de ejeção do VE é influenciada pela função miocárdica e pela geometria da cavidade ventricular esquerda. Tem-se demonstrado previamente relação independente entre a FEVE e a taxa de encurtamento da parede ventricular, logo, para um similar encurtamento miocárdico intrínseco, a FEVE ou qualquer parâmetro baseado somente no deslocamento endocárdio tenderá a aumentar em relação à extensão do remodelamento cardíaco concêntrico. Então, como é frequentemente observado, pacientes com EAo severa e remodelamento concêntrico significativo tenderão a uma FE hiperestimada, enquanto que pacientes com FE considerada normal podem ter redução significativa no EP como reflexo de valores de encurtamento miocárdico intrínseco diminuídos. Na interpretação da FEVE em pacientes com EAo severa, acredita-se que o que é normal para um ventrículo com geometria normal pode ser anormal para um ventrículo com remodelamento concêntrico. Logo, no contexto de uma FEVE de 50% não se pode excluir a presença de disfunção miocárdica intrínseca. Neste estudo, os pacientes com baixo fluxo tiveram um ventrículo menor e relativamente mais espessos, como também uma menor fração de encurtamento percentual. Esses achados evidenciam doença severa. Isso enfatiza que a avaliação dos pacientes com estenose aórtica severa deve levar em conta mais parâmetros relacionados à função do VE e não somente parâmetros que reflitam o deslocamento endocárdio (HACHICHA et al, 2007; CRAMARIUC et al, 2009).

Os pacientes com baixo fluxo têm ventrículos menores e um maior grau de remodelação concêntrica. Os valores notavelmente mais baixos para volume sistólico e fluxo transvalvar observados nesse grupo provavelmente são causados pela associação de ambos FEVE menor e um ventrículo menor. Essas observações

oferecem provas independentes de que estes pacientes estão em um estágio mais avançado da doença, tanto em termos estruturais e do ponto de vista funcional. De fato, pode ser facilmente reconhecido que uma pós-carga maior vai resultar em mais pronunciada remodelação concêntrica do VE, um tamanho menor de cavidade ventricular esquerda, e uma diminuição na função intrínseca do miocárdio como evidenciado pelos valores mais baixos para a fração de encurtamento. A resposta específica de gênero para o aumento da pós-carga não pode ser excluída, dada a proporção significativamente maior de mulheres no grupo com baixo fluxo (HACHICHA et al, 2007).

Reforça-se a necessidade de uma avaliação mais abrangente da gravidade da EAo que vai além das medidas clássicas de incluir parâmetros que são menos fluxo dependentes como AVA, o índice de perda de energia, o índice de velocidade, a complacência arterial sistêmica, e impedância valvulo-arterial. Outras medidas devem incluir: massa do VE, a espessura da parede relativa, a fração de encurtamento mesoparietal, porque elas fornecem corroboração essencial derivada das medidas de fluxo e podem ser úteis no estabelecimento da conduta clínica apropriada (HACHICHA et al, 2007).

A detecção de mudanças "sutis" na função sistólica do VE (mesmo que a FE for preservada) pode ajudá-lo a decidir sobre o tratamento mais adequado. Neste sentido, a análise da deformação do miocárdio (strain) mostrou ser um método adequado para avaliar as propriedades de contratilidade do miocárdio e para melhor caracterizar as mudanças no desempenho ventricular dos pacientes com EAo severa. O strain com a técnica de *speckle tracking* em duas dimensões permite, independentemente do ângulo de incidência, a avaliação da porcentagem e velocidade de deformação do miocárdio em três direções: radial, circunferencial e longitudinal, dando informações sobre a contratilidade miocárdica (BAUER et al, 2008; DELGADO et al, 2009).

Em um estudo de Bauer e colaboradores, analisou-se o benefício da avaliação pré-operatória com doppler tecidual em pacientes com FE preservada e EAo grave em termos de morbidade pós-operatória relacionada com a diminuição da hipertrofia ventricular. Este estudo concluiu que, independentemente da FE medida por métodos convencionais, o strain rate é crucial para a previsão de regressão da hipertrofia após a substituição da válvula aórtica, uma vez que pacientes com FE normal que tinham

a função miocárdica pré-operatória diminuída pelo strain tiveram melhora significativa destes parâmetros após a substituição valvar.

Em outro estudo de Delgado e colaboradores, analisou-se a deformação e a taxa de deformação do miocárdio em pacientes com EAo severa e FE preservada, antes e após a substituição da válvula aórtica. A tensão radial, circunferencial e longitudinal foi avaliada em 73 pacientes. Este estudo concluiu que os portadores de EAo grave e FE preservada, em comparação com os controles, tiveram uma diminuição significativa na taxa de tensão e deformação radial do miocárdio ( $33,1\% \pm 14,8\%$ ,  $p = 0,2$ ;  $1,7\% \pm 0,5\%$ ,  $p = 0,003$ ), circunferencial ( $-15,2\% \pm 5,0\%$ ,  $p = 0,001$ ;  $-0,9\% \pm 0,3\%$ ,  $p = 0,0001$ ) e longitudinal ( $-14,6\% \pm 4,1\%$ ,  $p = 0,0001$ ;  $-0,8\% \pm 0,2\%$ ,  $p = 0,0001$ ). Dezesete meses após a cirurgia de substituição da válvula, estes valores tiveram um aumento significativo.

A conduta clínica nestes pacientes também pode ser problemática, uma vez que esta combinação paradoxal de medidas pode levantar questões no que diz respeito à validade das medidas ao Doppler, embora esses pacientes sejam muitas vezes sintomáticos. O problema ainda pode ser agravado pelo fato de que, para resolver essa aparente discrepância, muitos desses pacientes podem ser enviados para cateterismo cardíaco, onde os sinais de gravidade da EAo podem ser mascarados pela presença de hipertensão concomitante. Isto pode conduzir a uma situação em que pacientes sintomáticos sem indicação clara de cirurgia são deixados sem tratamento consistente para aliviar seus sintomas (HACHICHA et al, 2007).

No momento, os médicos podem ser um pouco relutantes em recomendar a cirurgia em pacientes com baixo fluxo-gradiente e FE preservada, mesmo se sintomáticos e com tolerância pobre ao exercício (HACHICHA et al, 2007).

O tratamento cirúrgico foi associado a um prognóstico muito melhor do que o tratamento clínico. No entanto, no estudo de Hachicha e colaboradores (2007), somente 47% dos pacientes com padrão de baixo fluxo paradoxal foram tratados cirurgicamente, em comparação com 65% dos pacientes com padrão de fluxo normal. Denota-se que esta condição pode muitas vezes ser diagnosticada erroneamente, o que leva à subestimação ou negligência dos sintomas e atraso inadequado na troca valvar aórtica. Estes resultados reforçam a necessidade de avaliações mais abrangentes de pacientes com estenose aórtica. Em particular, a pressão arterial deve ser medida sistematicamente, ao mesmo tempo que o exame de ecocardiografia Doppler, e a impedância valvulo-arterial deve ser rotineiramente calculada para avaliar



com mais precisão a pós-carga ventricular esquerda global e garantir uma conduta clínica adequada.

Em 2007, Hachicha e colaboradores apresentaram uma série de 512 pacientes com EAo grave e fração de ejeção preservada (65% com fluxo normal e 35% com baixo fluxo paradoxal). Em um acompanhamento 25 meses, os pacientes com baixo fluxo paradoxal apresentaram uma mortalidade total de 19%, contra 11% dos pacientes com fluxo normal ( $p < 0,01$ ). No que diz respeito ao tratamento cirúrgico, 47% do grupo com baixo fluxo foram submetidos à substituição da valva aórtica contra 65% dos pacientes com fluxo normal. Os pacientes que receberam o tratamento cirúrgico em ambos os grupos apresentaram menor mortalidade em comparação com aqueles que receberam tratamento clínico (8% versus 23%;  $p < 0,01$ ). Também dentro do subgrupo de baixo fluxo paradoxal, os pacientes submetidos à cirurgia tinham uma taxa de mortalidade de 7,8%, contra 29% dos que receberam tratamento clínico. Vale ressaltar que não houve diferença na mortalidade entre os pacientes com fluxo normal e baixo fluxo tratados cirurgicamente.

Mais tarde, em uma série de 215 pacientes (48% das mulheres, com média de idade de  $77 \pm 10$  anos), comparou-se o curso da EAo grave de gradiente alto e baixo. No grupo com baixo gradiente médio (inferior a 30 mm Hg), 19% dos pacientes morreram antes da substituição da válvula, contra 9,5% no grupo com alto gradiente. Além disso, apenas 33% dos pacientes com baixo gradiente, finalmente, foram submetidos à substituição da válvula aórtica, enquanto 58% dos pacientes com alto gradiente foram submetidos à cirurgia. Os autores sugeriram que a menor taxa de substituição valvar seria um dos fatores que influenciariam a maior mortalidade no grupo de baixo gradiente (BARASCH et al, 2008).

O tratamento cirúrgico também foi avaliado em um estudo de Tarantini e colaboradores (2011), onde compararam retrospectivamente 102 pacientes com EAo grave, baixo gradiente médio e  $FE > 50\%$ , divididos em dois grupos (troca valvar,  $n = 73$ ; tratamento conservador,  $n = 29$ ), com um seguimento médio de 3,5 anos. A avaliação dos gradientes foi realizada tanto pela ecocardiografia transtorácica como cateterismo cardíaco. Mortalidade intra-operatória foi de 2,7%. A mortalidade geral foi de 37% em pacientes submetidos à troca valvar e 62% naqueles com tratamento clínico. Os resultados deste estudo sugerem que os pacientes com EAo grave, baixo gradiente e função sistólica preservada têm um prognóstico pior quando o tratamento conservador é realizado. Substituição da válvula foi associada com baixa mortalidade

perioperatória e foi considerada a maior preditora de melhora da sobrevida e da condição clínica funcional, independentemente do volume de curso. Foi notável a baixa taxa de mortalidade intra-operatória. Comparando com trabalhos anteriores, a substituição valvar desta série foi realizada em 72% dos pacientes. Em trabalhos prévios, a substituição foi realizada entre 33% e 43% dos casos. Outro ponto a salientar é que a decisão do tratamento cirúrgico foi baseada no aparecimento de sintomas, presente em 88% dos pacientes, em comparação com outros estudos, como o de Hachicha e colaboradores (2007) onde o estado sintomático não foi levado em conta na decisão de tratamento cirúrgico, ou o trabalho de Barasch e colaboradores (2008), onde apenas 24% dos pacientes incluídos tinham sintomas. No entanto, como é conhecido, o aparecimento de sintomas é importante na história natural do EAo, uma vez que influenciam a decisão do tempo cirúrgico.

Recentemente, Clavel e colaboradores (2012) publicaram um estudo em que se avaliou o prognóstico neste subgrupo de doentes (EAo baixo fluxo, baixo gradiente e FE preservada) em termos de mortalidade e indicação de substituição da valva aórtica. 561 indivíduos divididos em 3 grupos foram avaliados: pacientes com EAo grave com baixo fluxo paradoxal, baixo gradiente e FE preservada; indivíduos com EAo grave com altos gradientes e fluxo normal; e pacientes com EAo moderada. O endpoint primário foi mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular (independentemente se houve ou não a substituição da valva) e endpoints secundários incluíram a substituição cirúrgica da válvula e substituição da válvula combinada e mortalidade por todas as causas. O subgrupo de pacientes com EAo grave, baixo gradiente e baixo fluxo tiveram menor incidência de substituição da válvula por ano (29% versus 54%) e em 5 anos (55% vs. 85%) e um aumento da mortalidade por todas as causas em comparação com pacientes com altos gradientes e fluxo normal (11% versus 9% ao ano, 36% versus 26% em 5 anos). Em análise multivariada, observou-se que fatores independentes de todas as causas de mortalidade foram a idade, o tratamento conservador, deterioração da função ventricular e EAo grave de baixo fluxo-gradiente paradoxal. Quanto ao tipo de tratamento, a substituição da valva aórtica foi associada com maior sobrevida nos 3 grupos. Os autores descobriram que o subgrupo de pacientes com EAo grave com baixo fluxo e baixo gradiente transvalvar têm pior prognóstico quando comparado com o grupo de indivíduos com EAo grave e elevados gradientes.

Os presentes resultados também demonstram que a combinação aparentemente paradoxal, de EAo grave com baixo fluxo-gradiente com FEVE normal é de fato um indicador da gravidade e tem um prognóstico pior do que a de pacientes com achados mais clássicos. Assim, na presença de sintomas típicos e na ausência de contra-indicações, tratamento cirúrgico parece ser a opção adequada. No entanto, deve-se reconhecer que o aumento da pós-carga não pode ser completamente aliviado com a cirurgia em pacientes com acentuada diminuição da complacência arterial sistêmica. Na medida em que esses pacientes também têm disfunção intrínseca de VE, considera-se especialmente importante neste contexto evitar incompatibilidade prótese-paciente para otimizar o pós-operatório. Por fim, uma vez que estes pacientes têm níveis de fluxo transvalvar comparáveis aos observados em pacientes com baixo fluxo e FE baixa, é possível que alguns desses pacientes tenham EAo pseudo-severa. Neste contexto, o desempenho do ecocardiograma de estresse com dobutamina pode valer a pena. Tais considerações precisarão ainda ser validadas por estudos prospectivos (HACHICHA et al, 2007; THOURANI et al, 2011).

### 3 CONCLUSÃO

Uma proporção importante (acima de 35%) de pacientes com EAo grave têm baixas taxas de fluxo e gradiente transvalvares apesar de valores preservados para FEVE, sendo que este padrão está associado com maior pós-carga global do VE, mais pronunciada remodelação concêntrica, evidência de disfunção miocárdica intrínseca, e menor sobrevida, sugerindo que esse padrão não é causado por artefatos, mas representa um estágio mais avançado da doença. Esta condição pode muitas vezes ser diagnosticada erroneamente, o que leva a subestimação ou negligência dos sintomas e atraso inadequado de TVA. É mais provável que por esta razão uma menor proporção desses pacientes e submetida à cirurgia do que o grupo com fluxo normal apesar de ter, de fato, uma forma mais avançada da doença. Estes resultados reforçam a necessidade de avaliações mais abrangentes de pacientes com estenose aórtica.

A presença de FE normal não significa necessariamente função miocárdica normal. Tem-se desenvolvido novos métodos de análise da função miocárdica nestes pacientes, tais como o strain rate e a medida do encurtamento mesoparietal, o que pode ser útil para avaliar a deterioração incipiente da função ventricular.

Demonstrou-se que, em comparação com o tratamento conservador, a substituição valvar aórtica melhora a sobrevida, bem como a qualidade de vida no seguimento e o atraso na cirurgia é um preditor de pior prognóstico. Por esta razão, é importante a correta avaliação da gravidade da EAo e da função ventricular, para indicar o tratamento cirúrgico no tempo.

## REFERÊNCIAS

AWTRY E., DAVIDOFF R. Low-Flow/Low-Gradient Aortic Stenosis. **Circulation**, v. 124, p. 739-741, 2011.

BARASCH, E., et al. Severe isolated aortic stenosis with normal left ventricular systolic function and low transvalvular gradients: pathophysiologic and prognostic insights. **J Heart Valve Dis**, v. 17, p. 81-8, 2008.

BAUER, F. et al. Preoperative tissue Doppler imaging differentiates beneficial from detrimental left ventricular hypertrophy in patients with surgical aortic stenosis. A postoperative morbidity study. **HEART**, v. 94, n. 11, nov., p. 1440-5, 2008.

BLAIS, C. et al. Projected valve area at normal flow rate improves the assessment of stenosis severity in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis: The Multicenter TOPAS (Truly or Pseudo-Severe Aortic Stenosis) Study. **Circulation**, v. 113, p. 711-721. 2005

BONOW, R. O., et al. **Braunwald's Heart Disease**. 9. ed. São Paulo: Elsevier, 2011.

BONOW, R. O., et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: A report of The American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise The 1998 Guidelines for Management of Patients with Valvular Heart Disease): Developed in collaboration with The Society of Cardiovascular Anesthesiologists: Endorsed by The Society of Angiography and Interventions and The Society of Thoracic Surgeons. **Circulation**, v. 114, p. e84-231, 2006.

CLAVEL, A., et al. Outcome of Preserved LVEF, Low-Flow, Low-Gradient AS. **J Am Coll Cardiol**. 2012. 1-9.doi:10.1016/j.jacc.2011.12.054. Disponível em: <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1206854>. Acesso em: 20 mar. 2014.

COHN, L. H. Cardiac surgery in the adult. 3. ed. São Paulo: McGraw Hill Companies, 2008.

CRAMARIUC, D. et al. Low flow aortic stenosis in asymptomatic patients: valvular-arterial impedance and systolic function from de SEAS substudy. **J Am Coll Cardiol Img**, v. 2, p. 390-9. 2009.

DELGADO, V., et al. Strain analysis in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction undergoing surgical valve replacement. **European Heart Journal**, v. 30, p. 3037-3047. 2009.

ELEID, M. F. et al. Flow-Gradient Patterns in Severe Aortic Stenosis with Preserved Ejection Fraction: Clinical Characteristics and Predictors of Survival. **Circulation**, v. 128, n. 16, p. 1781-9. 2013.

FAGGIANO, et al. Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis. **Cardiovascular Ultrasound**, v. 4, n. 27, p. 1-5, jul. 2006.

GRINBERG M.; ACCORSI T. A. D. Estenose Aórtica no Idoso: Perspectiva Brasileira. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 92, n. 2, p. e36-39. 2009.

HACHICHA Z. et al. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection Fraction is associated with higher afterload and reduced survival. **Circulation**, v. 115, p. 2856-2864. 2007.

JACOB M. S.; GRIFFIN B. P. Valvar heart disease. **ACP Medicine**, p. 1-24, 2011.

JANDER, N., et al. Outcome of patients with low-gradient "severe" aortic stenosis and preserved ejection fraction. **Circulation**, v. 123, p. 887-895. 2011.

KATZ, M.; TARASOUTCHI, F.; GRINBERG, M. Estenose Aórtica em Pacientes Assintomáticos: o Dilema do Tratamento Clínico versus Cirúrgico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 95, n. 4, p. 541-546. 2010.

MAES, F. et al. Natural History of Paradoxical Low-Gradient Severe Aortic Stenosis. **Circ Cardiovasc Imaging**, p. 714-722, jul. 2014.

MARECHAUX, S. et al. Usefulness of exercise-stress echocardiography for risk stratification of true asymptomatic patients with aortic valve stenosis. **Eur Heart J**, v. 31, n. 11, p. 1390-7. 2010.

MIGLIORE, R. et al. Carga vascular y valvular en la estenosis aórtica grave con bajo flujo, bajo gradiente y fracción de eyección normal. **Rev Argent Cardiol**, v. 78, p. 30-38. 2010.

PASSIK C. S. et al. Temporal changes in the causes of aortic stenosis: a surgical pathologic study of 646 cases. **Mayo Clinic Procedures**, v. 62, n. 2, p. 119-123. Feb. 1987.

PEIXOTO, R. T. S., et al. Estenose Valvar Aórtica Calcificada: Valvoplastia Aórtica por Balão. **Rev Bras Cardiol Invas**, v. 13, n. 2. P. 85-94 . 2005.

RANGEL, C. M. et al. Estenose Aórtica e Doença Coronariana: Análise dos Fatores de Risco. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 87, n. 2, ago, 2006.

SERRANO, J. C. V.; TIMERMAN A.; STEFANINI, E. **Tratado de Cardiologia**. 2. ed. São Paulo: SOCESP, 2010.

SHAH, P. K. Severe Aortic Stenosis Should Not Be Operated on Before Symptom Onset. **Circulation**, v. 126, p. 118-125, 2012.

TARANTINI, G., et al. Valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and left ventricular ejection fraction exceeding 0,50. **Ann Thorac Surg**, v. 91, p. 1808-15, 2011.

TARASOUTCHI F., et al. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. Diretriz Brasileira de Valvopatias – SBC 2011. I Diretriz Interamericana de Valvopatias – SIAC 2011. **Arq Bras Cardiol**, v. 97, n. 5, supl. 1, p. 1-67, 2011.

THOURANI, V. H., et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. **N England J Med**, v. 364, n. 23, p. 2187-98, jun, 2011.

VAHANIAN, A., et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The European Society of Cardiology 2012. **European Heart Journal**. Disponível em: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/GuidelinesValvularHeartDisFT.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2014.