



**Escola Superior
de Tecnologia
da Saúde**

Politécnico de Coimbra

Cristina Maria Oliveira Santos

**PRECISÃO DA ÁREA VALVULAR AÓRTICA PROJETADA EM
DOENTES COM ESTENOSE AÓRTICA DE BAIXO FLUXO-BAIXO
GRADIENTE**

REVISÃO SISTEMÁTICA

VOLUME 1

Dissertação no âmbito do Mestrado em Fisiologia Clínica – Especialização em ultrassonografia cardíaca e função vascular, orientada pelos Professores Doutores Joaquim Castanheira e Telmo Pereira, pela Cardiologista Dr^a Diana Campos, com colaboração da TSDT Solange Fernandes e apresentada à Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Instituto Politécnico de Coimbra

Março de 2025

Agradecimentos

Concluir esta tese de mestrado foi uma meta significativa na minha trajetória acadêmica e profissional e nada disso seria possível sem o apoio, a orientação e a inspiração de muitas pessoas.

Agradeço primeiramente aos meus orientadores: Dr^a Diana de Campos, Prof. Joaquim Castanheira e Prof. Telmo Pereira, pela sua paciência, dedicação e pela confiança depositada em mim ao longo de todo o processo. As suas orientações criteriosas e as suas importantes contribuições foram essenciais para a concretização deste trabalho.

Agradeço também à colega e amiga Solange Fernandes pela sua colaboração como segunda revisora, assim como pelo seu apoio e dedicação que demonstrou durante o processo.

À minha família, expresso a minha eterna gratidão por todo o amor, apoio e compreensão ao longo desta jornada.

Agradeço também aos meus colegas e amigos, que estiveram ao meu lado em cada etapa e que com as suas palavras de encorajamento e apoio contribuíram para a realização deste projeto.

A todos vocês, o meu sincero muito obrigada.

"O sucesso é a soma de pequenos esforços repetidos dia após dia."
— Robert Collier

"A persistência é o caminho do êxito."
— Charles Chaplin

Resumo

Introdução: Um grande desafio da estenose aórtica (EAo) é a diferenciação entre a EAo grave “verdadeira” e a pseudo-estenose em doentes com baixo fluxo e baixo gradiente. Vários critérios foram propostos para diferenciar estes dois subgrupos, no entanto as alterações no gradiente médio (GM) e na área valvular durante o ecocardiograma de *stress* com dobutamina (ESD) dependem da magnitude do aumento de fluxo. Para ultrapassar esta limitação, foi proposto estimar área da válvula aórtica (AVA) para um fluxo transvalvular normalizado.

Objetivo: Avaliar a acurácia e validade da utilização da área valvular aórtica projetada (AVA_{proj}) como ferramenta para diferenciar entre EAo grave “verdadeira” e pseudo-estenose durante o ESD.

Metodologia: Foi realizada uma pesquisa de literatura usando as seguintes palavras-chave, assim como associações entre elas: *projected aortic valve area, aortic stenosis, flow rate, stress echocardiography, dobutamine stress echocardiography, low-gradient severe aortic stenosis, stroke volume index, transvalvular flow rate, low flow-low gradient aortic stenosis*, procurando todos os estudos randomizados e não randomizados sobre o uso da AVA_{proj} .

Resultados: A pesquisa resultou na seleção de 4 estudos observacionais publicados entre 2006 e 2018 com um total de 429 doentes com EAo grave ou pseudo-grave. Foi notada uma grande variabilidade metodológica e estatística dos estudos pelo que não foi possível fazer uma meta-análise dos dados. Apesar da grande heterogeneidade, o global dos dados sugere que a AVA_{proj} apresenta os melhores valores de sensibilidade, especificidade e percentagem correta de classificação, permitindo reclassificar em média 9 em cada 10 doentes.

Conclusão: O cálculo da AVA_{proj} poderá ajudar na reclassificação e tomada de decisão clínica nos doentes com gravidade da EAo dúbia.

Palavras-chave: estenose aórtica, baixo fluxo-baixo gradiente, ecocardiografia de *stress* com dobutamina, área valvular aórtica, área valvular aórtica projetada

Abstract

Introduction: A major challenge in aortic stenosis (AS) is the differentiation between “true” severe AS and pseudo-stenosis in patients with low flow and low gradient. Different criteria have been proposed to differentiate between these two subgroups, however the changes in mean gradient and valvular area during dobutamine stress echocardiography (DSE) depend on the magnitude of the increase in flow. To overcome this limitation, it has been proposed to estimate aortic valve area (AVA) for normalized transvalvular flow.

Objective: To evaluate the accuracy and validity of using the projected aortic valve area (AVA_{proj}) as a tool to differentiate between “true” severe AS and pseudo-stenosis during DSE.

Methods: A literature search was carried out using the following keywords, as well as associations between them: “projected aortic valve area”, “aortic stenosis”, “flow rate”, “stress echocardiography”, “dobutamine stress echocardiography”, “low-gradient severe aortic stenosis”, “stroke volume index”, “transvalvular flow rate”, “low flow-low gradient aortic stenosis”, looking for all randomized and non-randomized studies on the use of AVA_{proj} .

Results: The search resulted in the selection of 4 observational studies published between 2006 and 2018 with a total of 429 patients with severe or pseudo-severe AS. There was great methodological and statistical variability in the studies, so it was not possible to carry out a meta-analysis of the data. Despite the great heterogeneity, the overall data suggests that the AVA_{proj} has the best values for sensitivity, specificity and percentage of correct classification, allowing an average of 9 out of 10 patients to be reclassified.

Conclusion: The calculation of the AVA_{proj} could help with reclassification and clinical decision-making in patients with dubious AS severity.

Keywords: aortic stenosis, low flow-low gradient, dobutamine stress echocardiography, aortic valve area, projected aortic valve area

Lista de siglas

%CC - percentagem correta de classificação
ASC - área de superfície corporal
AVA - área valvular aórtica
AVA_{proj} - área valvular aórtica projetada
BF-BG - baixo fluxo-baixo gradiente
CABG - cirurgia cardíaca de bypass
DC - doença coronária
DPOC - doença pulmonar obstrutiva crónica
EAO - estenose aórtica
ESD - ecocardiograma de *stress* com dobutamina
ETE - ecocardiograma transesofágico
FE - fração de ejeção
FN-BG - fluxo normal-baixo gradiente
GM - gradiente médio
RMC - ressonância magnética cardíaca
TC - tomografia computadorizada
TSVE - trato de saída do ventrículo esquerdo
VE - ventrículo esquerdo
VSi - volume sistólico indexado
Q – taxa de fluxo transvalvular
Zva - impedância válvulo-arterial

Índice

Agradecimentos.....	i
Resumo	ii
Abstract.....	iii
Lista de siglas.....	iv
Índice.....	5
Introdução	8
Parte I - Enquadramento Teórico	10
<i>1. Definição e Fisiopatologia</i>	<i>10</i>
1.1 Fisiopatologia da estenose aórtica com baixo gradiente	11
<i>2. Prevalência e incidência</i>	<i>14</i>
<i>3. Avaliação anatômica.....</i>	<i>16</i>
<i>4. Avaliação funcional</i>	<i>18</i>
4.1 Classificação hemodinâmica da estenose aórtica	18
4.1.1 Estenose aórtica de gradiente elevado	19
4.1.2 Estenose aórtica de baixo gradiente	19
a. Estenose aórtica de baixo fluxo-baixo gradiente com fração de ejeção reduzida.....	19
b. Estenose aórtica de baixo fluxo-baixo gradiente com fração de ejeção preservada.....	20
c. Estenose aórtica de fluxo normal-baixo gradiente	21
<i>5. Métodos de diagnóstico e valorização</i>	<i>23</i>
5.1 Ecocardiograma transtorácico.....	23
5.2 Ecocardiograma transesofágico	23
5.3 Ecocardiograma de esforço com exercício	24

5.4 Ecocardiograma de <i>stress</i> com dobutamina (baixa dose)	24
5.4.1 Protocolo do ecocardiograma de stress com dobutamina (baixa dose) ...	26
5.4.2 Cálculo da área valvular aórtica projetada	27
5.5 Tomografia computadorizada e ressonância magnética cardíaca	28
6. <i>Erros técnicos na avaliação da estenose aórtica por ecocardiograma</i>	30
6.1 Erros técnicos que subestimam a severidade da estenose aórtica	30
6.2 Erros técnicos que sobrestimam a severidade da estenose aórtica	30
7. <i>Prognóstico e a sua importância</i>	33
8. <i>Tratamento</i>	34
8.1 Indicações para intervenção (cirúrgica ou percutânea)	34
8.1.1 Estenose aórtica sintomática	34
8.1.2 Estenose aórtica assintomática	35
8.2 Terapêutica médica	36
Parte II - Enquadramento do estudo	37
1. <i>Conceptualização do Estudo</i>	37
2. <i>Material e Métodos</i>	39
2.1 Pesquisa e origem dos dados	39
2.2 Critérios de inclusão	39
2.3 Recolha e análise de dados	40
2.4 Objetivo de estudo	40
3. <i>Resultados</i>	41
3.1 Características dos estudos	42
3.2 Resultados do uso do cálculo da área valvular aórtica projetada vs critérios ecocardiográficos tradicionais	44
4. <i>Discussão</i>	49
4.1 Fluxo transvalvular na estenose aórtica	49
4.2 Equação para obtenção da área valvular para uma taxa de fluxo normalizada	51
4.3 Área valvular projetada na estenose aórtica de baixo fluxo-baixo gradiente em doentes com depressão da fração de ejeção	52

4.4 Área valvular projetada na estenose aórtica de baixo fluxo-baixo gradiente em doentes com fração de ejeção preservada	54
4.5 Limitações do estudo	55
5. Conclusão	56
Bibliografia	57
Anexos.....	62

Introdução

A EAO é a doença valvular primária mais comum, com um grande impacto na morbidade e mortalidade cardiovascular. A ecocardiografia tem sido uma ferramenta fundamental para o diagnóstico e avaliação da EAO, sendo o método de avaliação não-invasivo de primeira linha (Kwon & Gopal, 2019).

A decisão terapêutica é baseada essencialmente na avaliação ecocardiográfica, portanto é essencial que sejam adotados métodos de forma a manter e melhorar a acurácia e consistência na avaliação da gravidade da EAO. No entanto, devido a diversas condições hemodinâmicas, nem sempre os critérios são consistentes de forma a caracterizar com exatidão a gravidade da estenose valvular aórtica (Sharma et al., 2023).

Um grande desafio clínico é a diferenciação entre a EAO grave “verdadeira” e a pseudo-estenose em doentes com baixo fluxo e consequentemente baixo gradiente transvalvular (Dahou & Pibarot, 2015).

A ESD tem-se mostrado útil para distinguir estes dois subgrupos. Esta distinção é essencial uma vez que pacientes com EAO grave “verdadeira” geralmente beneficiarão de substituição da válvula aórtica, enquanto aqueles com pseudo-estenose provavelmente não (Manzo et al., 2023).

Vários critérios foram propostos na literatura para diferenciar estes dois subgrupos, no entanto, as alterações no gradiente e na área efetiva do orifício durante o ESD dependem em grande parte da magnitude do aumento de fluxo alcançado durante o exame, que pode variar consideravelmente de um paciente para outro. Para ultrapassar esta limitação, foi proposta uma metodologia alternativa para estimar a AVA com base na sua projeção para um fluxo transvalvular normalizado, como novo parâmetro de avaliação, de forma a fornecer informação adicional para distinguir estes dois subgrupos (Blais et al., 2006).

Nesse sentido, este trabalho procura averiguar a acurácia do cálculo da AVA_{proj} em pacientes com EAO de baixo fluxo-baixo gradiente (BF-BG). Uma vez que a avaliação da gravidade da estenose neste grupo de pacientes é um grande desafio pela discrepância que existe entre os critérios avaliados (devido ao baixo fluxo causado por diversos fatores), é necessário uma avaliação mais profunda e detalhada. Logo, é fundamental utilizar outros

métodos e cálculos que possam contribuir para uma avaliação mais precisa de forma a orientar adequadamente a decisão terapêutica.

Parte I - Enquadramento Teórico

1. Definição e Fisiopatologia

A EAo pode ser definida como uma redução na amplitude de abertura da válvula aórtica, devido principalmente a uma combinação entre progressiva fibrose e calcificação, com consequente aumento da rigidez valvular, redução gradual da área valvular e aumento concomitante da pós-carga ventricular. A fase inicial da EAo é denominada como esclerose valvular aórtica, caracterizando-se por fibrose e alguma possível calcificação mas sem condicionar obstrução significativa ao fluxo de saída do ventrículo esquerdo (VE) (Sverdlov et al., 2011).

A EAo é uma doença substancialmente heterogénea, com duas causas muito comuns, a degenerativa em válvulas de morfologia normal (tricúspide) e outra associada a bicuspidia congénita. No entanto, existem ainda outras causas mais raras de EAo (figura 1), como a doença reumática e a válvula de cúspide única (congénita) (Baumgartner, Hung, et al., 2017; Sverdlov et al., 2011).

A EAo degenerativa calcificada é um processo caracterizado pela rutura do endotélio valvular aórtico com disfunção endotelial, acumulação de lípidos e infiltração de linfócitos e macrófagos que libertam moléculas pró-inflamatórias; estes recrutam fibroblastos e ativam os osteoblastos, dando origem a fibrose valvular, espessamento progressivo e que gradualmente evolui para calcificação valvular grave. Com isto, a calcificação valvular condiciona restrição da mobilidade das cúspides, redução da área valvular e obstrução de fluxo (Kwon & Gopal, 2019; Manzo et al., 2023; Sverdlov et al., 2011).

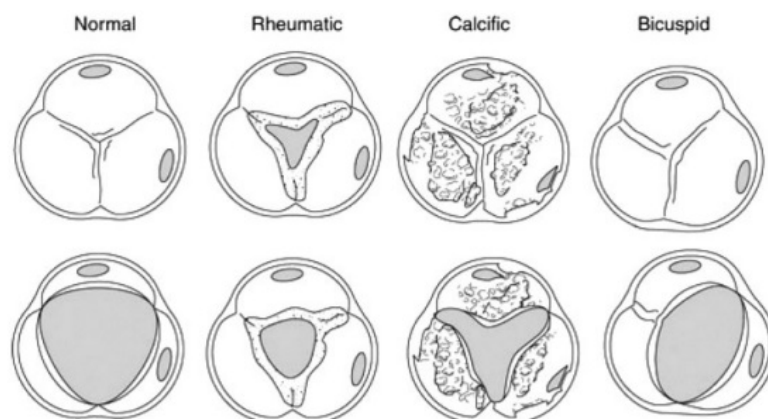


Figura 1 – Etiologia da estenose aórtica: morfologia da estenose aórtica reumática, calcificada e bicúspide (adaptado de C. Otto, Principles of Echocardiography , 2007)

1.1 Fisiopatologia da estenose aórtica com baixo gradiente

Um grande desafio na avaliação da EAo é sobretudo quando não existem condições normais de fluxo, que por sua vez geram baixo gradiente e discrepância entre os critérios de classificação da estenose. Os fatores que normalmente condicionam baixo gradiente são a presença de baixo fluxo, área de superfície corporal reduzida e redução da *compliance* arterial e hipertensão (Kwon & Gopal, 2019).

A presença de baixo fluxo é uma das causas mais frequentes de EAo de baixo gradiente. O GM e a velocidade máxima da válvula aórtica são altamente dependentes da magnitude do fluxo transvalvular. Uma pequena diminuição do volume sistólico e por consequência, do fluxo transvalvular, pode resultar numa diminuição importante do gradiente transvalvular, um padrão conhecido como "pseudo-normalização" do gradiente (M.-A. Clavel et al., 2017).

Por outro lado, embora a AVA seja muito menos dependente do fluxo do que o gradiente, uma diminuição no fluxo transvalvular está associada a uma redução das forças aplicadas às cúspides valvulares, a uma diminuição da abertura valvular e da AVA, sendo este padrão conhecido como "pseudo-estenose" (Baumgartner, Falk, et al., 2017; M.-A. Clavel et al., 2017; Kwon & Gopal, 2019).

Assim, na presença de baixo fluxo, o gradiente e a velocidade máxima aórticos podem subestimar a gravidade da estenose, enquanto a AVA pode sobrestimar a gravidade da estenose.

Considera-se como baixo fluxo um volume sistólico indexado (VSi) $< 35 \text{ mL/m}^2$. Um padrão de baixo fluxo pode estar relacionado com fração de ejeção (FE) diminuída, uma condição denominada como EAo de baixo fluxo "clássica". No entanto, um padrão de baixo fluxo também pode estar presente em pacientes com FE preservada, uma condição denominada como EAo de baixo fluxo "paradoxal". Este padrão de baixo fluxo é predominantemente resultado de uma remodelação concêntrica pronunciada do VE com disfunção diastólica avançada, compromisso do enchimento e função sistólica longitudinal reduzida. Outros fatores que podem contribuir para reduzir o fluxo de saída do VE num contexto de FE preservada são, por exemplo, fibrilhação auricular, regurgitação ou estenose mitral significativas, disfunção ventricular direita, regurgitação tricúspide e pericardite constrictiva (Baumgartner, Hung, et al., 2017; M.-A. Clavel et al., 2017; Kwon & Gopal, 2019).

A área de superfície corporal (ASC) é o principal fator fisiológico que determina a magnitude do volume sistólico e do débito cardíaco num indivíduo normal. Uma dimensão corporal reduzida está associada a uma menor taxa de fluxo transvalvular, podendo condicionar uma discordância entre uma AVA reduzida e um padrão de baixo gradiente. De facto, uma AVA reduzida num doente de baixa estatura pode corresponder a uma EAo moderada e estar associado a um gradiente baixo. Em pacientes de baixa estatura, recomenda-se, portanto, o cálculo da AVA indexada, sendo que um valor $> 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ exclui a presença de estenose grave. A indexação da AVA à ASC pode, no entanto, sobrestimar a gravidade da estenose em indivíduos obesos e nesse sentido podem ser consideradas duas abordagens para ultrapassar esta limitação: 1) usar um valor *cut-off* mais baixo da AVA indexada ($< 0,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) para definir EAo grave em pacientes com um índice de massa corporal de $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; 2) usar outros tipos de indexação, como a AVA indexada à altura ($< 0,45 \text{ cm}^2/\text{m}$) (M.-A. Clavel et al., 2017).

Outro fator que também pode condicionar baixo fluxo é a *compliance* arterial. A grande maioria dos pacientes com EAo calcificada tem a *compliance* arterial reduzida e hipertensão arterial sistólica. Isso pode aumentar ainda mais a pós-carga do VE (já aumentada por causa da estenose) e levar a uma diminuição do fluxo de saída do VE, contribuindo assim para o desenvolvimento de um padrão de EAo de baixo gradiente. A

pós-carga total do VE resultante da adição das cargas valvular e arterial pode ser estimada pela impedância válvulo-arterial (Z_{va}), que é calculada dividindo a soma do gradiente médio e da pressão arterial sistólica pelo VSi. Tipicamente, os doentes com EAo BF-BG têm uma Z_{va} anormalmente elevada ($> 4,5 \text{ mmHg/ml}\cdot\text{m}^{-2}$); caso contrário, o padrão de baixo fluxo não está provavelmente relacionado com o excesso de pós-carga, mas sim com uma cardiomiopatia intrínseca, como por exemplo, doença isquémica (M.-A. Clavel et al., 2017). Além disso, a redução da *compliance* arterial leva a uma reflexão mais rápida da onda arterial a partir da periferia. O reflexo precoce da onda arterial no final da sístole pode amortecer os gradientes transvalvulares, independentemente do fluxo transvalvular. Esta condição pode, pelo menos em parte, explicar uma AVA reduzida e a ligeira discordância de gradiente observada em pacientes com EAo de fluxo normal e baixo gradiente (FN-BG). Em pacientes com EAo de baixo gradiente e hipertensão sistólica concomitante, recomenda-se a reavaliação dos parâmetros ecocardiográficos, bem como a sintomatologia, após a normalização da pressão arterial (Baumgartner, Hung, et al., 2017; M.-A. Clavel et al., 2017).

2. Prevalência e incidência

A EAo é a doença valvular cardíaca mais frequente em todo o mundo, com uma prevalência crescente devido ao envelhecimento populacional. A incidência da EAo grave varia entre 4% e 7% ao ano em indivíduos com mais de 65 anos. Já a prevalência em idades ≥ 75 anos foi estimada em 12,4% e deverá triplicar até 2050, em consequência do envelhecimento da população (Bing et al., 2019).

A ecocardiografia é o principal método de diagnóstico para identificar esta condição. O progresso na ecocardiografia tem aumentado a precisão e sensibilidade do diagnóstico de EAo, bem como da detecção de alterações estruturais cardíacas associadas, que são relevantes para o prognóstico (M.-A. Clavel et al., 2017; Kwon & Gopal, 2019; Manzo et al., 2023).

A degeneração valvular com calcificação é a causa mais frequente de estenose da válvula aórtica, com uma prevalência estimada de 0,4% na população geral e de 1,7% em pessoas com mais de 65 anos em países desenvolvidos (Manzo et al., 2023).

Quando sintomática, a EAo está associada a uma morbilidade e mortalidade significativas. Embora a sua prevalência esteja a aumentar com o envelhecimento da população, atualmente não existe tratamento farmacológico eficaz para atrasar a sua progressão. A substituição da válvula aórtica é o único tratamento comprovadamente capaz de melhorar a sobrevivência e aliviar os sintomas. Assim, no tratamento de pacientes com EAo, é crucial diagnosticar com precisão a gravidade da doença e determinar o momento ideal para a intervenção cirúrgica. Segundo as diretrizes da *European Society of Cardiology* (ESC), a substituição valvular aórtica é recomendada com indicação de classe I para pacientes sintomáticos com: (1) EAo grave, com GM ≥ 40 mmHg, velocidade máxima $\geq 4,0$ m/s e AVA $\leq 1,0$ cm² ou $\leq 0,6$ cm²/m²; (2) EAo grave de baixo fluxo (VSi ≤ 35 mL/m²), baixo gradiente (< 40 mmHg) com FE reduzida ($< 50\%$), e evidência de reserva de fluxo (contrátil) (Kwon & Gopal, 2019; Manzo et al., 2023; Vahanian et al., 2022a).

O desenvolvimento de EAo sintomática grave em idosos representa um crescente dilema médico e económico de saúde. A EAo grave raramente permanece assintomática durante um longo período de tempo. Quando os sintomas aparecem, normalmente apresentam uma tríade sintomática típica, segundo Braunwald: dispneia ou cansaço, angina e síncope,

resultando em má qualidade de vida, aumento das taxas de hospitalização e aumento das taxas de mortalidade (Kwon & Gopal, 2019).

3. Avaliação anatômica

A avaliação anatômica da válvula aórtica por ecocardiografia baseia-se essencialmente em imagens 2D nas janelas paraesternal (eixo-longo e eixo-curto) e apical (5 e 3 câmaras), de forma a identificar o número de cúspides, avaliar a sua mobilidade, espessamento e possível calcificação (Baumgartner, Hung, et al., 2017).

A bicuspidia aórtica é maioritariamente resultado da fusão entre as cúspides coronárias esquerda e direita, resultando numa cúspide anterior maior e uma posterior menor (80% dos casos). A fusão entre as cúspides direita e não-coronária é menos comum (20%) e resulta em duas cúspides esquerda e direita. A fusão entre as cúspides esquerda e não-coronária e válvulas com duas cúspides (válvula bicúspide “verdadeira”) são raras. O diagnóstico é mais fidedigno quando as duas cúspides são vistas em sístole com apenas duas comissuras enquadrando um orifício sistólico elíptico. As imagens diastólicas podem imitar três cúspides quando um rafe está presente. As visualizações em eixo longo podem mostrar uma linha de encerramento assimétrica, cúpula sistólica ou prolapso diastólico de uma ou ambas as cúspides, no entanto estes achados são menos específicos do que as imagens em sístole em eixo curto. Em crianças, adolescentes e adultos jovens, uma válvula bicúspide pode apresentar estenose sem calcificação extensa. No entanto, na maioria dos adultos, a estenose de uma válvula aórtica bicúspide normalmente resulta de alterações por calcificação concomitante, que muitas vezes confundem o número de cúspides, dificultando a determinação entre válvula bicúspide *versus* tricúspide. A geometria e a dilatação da raiz da aorta e da aorta ascendente podem fornecer indícios indiretos de que uma válvula bicúspide pode estar presente (Baumgartner, Hung, et al., 2017).

A calcificação numa válvula tricúspide é mais proeminente no centro e na base das cúspides, poupando a região comissural, enquanto que a calcificação de uma válvula bicúspide é mais assimétrica. A severidade da calcificação valvular pode ser caracterizada de forma semi-quantitativa em ligeira (alguns focos de cálcio, traduzindo-se em pequenas áreas hiperecogénicas), moderada (múltiplos focos de cálcio, traduzindo-se em áreas maiores de hiperecogenecidade densa) e severa (espessamento e calcificação acentuados com sombra acústica proeminente). O grau de calcificação é um preditor do resultado clínico, incluindo insuficiência cardíaca, necessidade de substituição da válvula aórtica e morte (Baumgartner, Hung, et al., 2017).

A EAO de origem reumática é caracterizada por fusão comissural, com aumento do espessamento e calcificação mais proeminente dos bordos das cúspides. A doença reumática afeta quase sempre a válvula mitral também, portanto a doença aórtica reumática pode ser acompanhada por alterações reumáticas na válvula mitral (Baumgartner, Hung, et al., 2017).

4. Avaliação funcional

A avaliação hemodinâmica da EAo tem uma importante implicação prognóstica. Em condições normais, isto é, de fluxo normal, a EAo grave é definida como velocidade máxima aórtica $\geq 4,0$ m/s, GM ≥ 40 mmHg, AVA $< 1,0$ cm² e AVA indexada $\leq 0,6$ cm²/m². No entanto, até cerca de 40% dos pacientes com EAo apresentam discordância nos parâmetros ecocardiográficos, sendo o mais comum, a presença de AVA reduzida ($< 1,0$ cm²) sugestivo de estenose grave mas com gradiente baixo (< 40 mmHg), sugestivo de estenose não-grave. Este padrão discordante levanta desafios e incertezas quanto à gravidade real da doença valvular aórtica e consequentemente quanto à tomada de decisão terapêutica apropriada (Baumgartner, Hung, et al., 2017; M.-A. Clavel et al., 2017; Manzo et al., 2023).

Diversos estudos demonstraram que a EAo grave (baseada em AVA $< 1,0$ cm²) com baixo gradiente (< 40 mmHg) é prevalente devido a um padrão de baixo fluxo, tanto no contexto de FE reduzida como preservada. Assim, as classificações hemodinâmicas da EAo com AVA $< 1,0$ cm² foram expandidas para incluir o estado de fluxo transvalvular e os gradientes de pressão (Manzo et al., 2023).

4.1 Classificação hemodinâmica da estenose aórtica

A EAo pode ser definida em quatro categorias: EAo de gradiente elevado, BF-BG com FE reduzida, BF-BG com FE preservada e FN-BG com FE preservada (Baumgartner, Hung, et al., 2017).

Entre estes, os subgrupos de EAo de baixo gradiente são os mais desafiadores, particularmente para diferenciar entre estenose verdadeiramente grave (onde a substituição da válvula aórtica é necessária) e estenose pseudo-grave (onde o tratamento conservador é recomendado) (Baumgartner, Hung, et al., 2017; Kwon & Gopal, 2019).

Nestes subgrupos, estudos diagnósticos adicionais como a ESD e/ou a tomografia computadorizada cardíaca, bem como outros parâmetros de avaliação, como a AVA_{proj} e/ou a Zva podem ser úteis para diferenciar a gravidade da estenose (Baumgartner, Hung, et al., 2017; M.-A. Clavel et al., 2017).

Considerando que o VSi normal deve ser superior ou igual a 35 mL/m², define-se baixo fluxo quando VSi < 35 mL/m². Considera-se baixo gradiente quando o GM é inferior a 40 mmHg.

EAo BF-BG com FE reduzida está presente quando o gradiente é baixo, o fluxo é baixo e a FE é reduzida ($< 50\%$). A EAo BF-BG com FE preservada está presente quando o gradiente é baixo, o fluxo é baixo, mas a FE é normal ($> 50\%$) (Baumgartner, Hung, et al., 2017; Kwon & Gopal, 2019).

4.1.1 Estenose aórtica de gradiente elevado

A EAo grave com gradiente elevado é classificada como velocidade máxima $\geq 4,0$ m/s, GM > 40 mmHg e AVA $< 1,0$ cm², independentemente se a FE é normal ou reduzida, e tem um mau prognóstico (Baumgartner, Falk, et al., 2017).

A prevalência deste padrão de estenose é de até 70% de todos os grupos de EAo. Estes pacientes tendem a ter estenose valvular mais grave, sugerindo uma exposição mais prolongada ao processo progressivo da doença. Em comparação com o grupo FN-BG, há preservação da função longitudinal do VE. No entanto, estes doentes apresentam menor sobrevida livre de eventos cardíacos (Kwon & Gopal, 2019).

4.1.2 Estenose aórtica de baixo gradiente

Os três tipos de EAo grave de baixo gradiente foram descritos com base na FE e no padrão de fluxo. A EAo BF-BG com FE reduzida ocorre quando há disfunção sistólica do VE com volume sistólico reduzido no contexto de estenose grave, o que resulta em diminuição da velocidade e do gradiente transvalvular. Se a FE for normal, o VSi ajuda a determinar se a estenose é de BF-BG se o VSi for baixo, ou se é de FN-BG se o VSi for normal (Kwon & Gopal, 2019).

a. Estenose aórtica de baixo fluxo-baixo gradiente com fração de ejeção reduzida

Este subtipo de estenose valvular aórtica, também conhecido como *low flow-low gradient* “clássico”, é definido como AVA $< 1,0$ cm², GM < 40 mmHg, SVi < 35 mL/m² e FE $< 50\%$. A EAo BF-BG com FE reduzida representa cerca de 5-10% da população com EAo e tem o pior prognóstico entre todas as categorias (Baumgartner, Hung, et al., 2017).

O padrão de baixo fluxo está geralmente associado à disfunção sistólica do VE, seja por sobrecarga de pressão devido à estenose grave subjacente ou a cardiomiopatia de outra etiologia, sendo a mais frequente a cardiomiopatia isquêmica (Baumgartner, Hung, et al., 2017; M.-A. Clavel et al., 2017; Kwon & Gopal, 2019).

Para diferenciar a estenose verdadeiramente grave da pseudo-grave, o ESD de baixa dose é o estudo inicial recomendado para determinar se há reserva de fluxo normal (um aumento no volume sistólico $> 20\%$) ou reserva de fluxo diminuída. Pacientes com reserva de fluxo normal podem ter EAo verdadeiramente grave se o GM ≥ 40 mmHg e a AVA $< 1,0$ cm² em qualquer estadió do ESD, ou estenose pseudo-grave se o GM < 40 mmHg e AVA $> 1,0$ cm² (M.-A. Clavel et al., 2017; Kwon & Gopal, 2019).

Nos pacientes em que o aumento do volume sistólico durante o ESD é $< 20\%$, mas $> 15\%$ e o GM é < 40 mmHg, o diagnóstico definitivo da gravidade da EAo pode permanecer questionável. Neste caso, o cálculo da AVA_{proj} utilizando um fluxo normalizado pode ser benéfico, onde um valor de AVA_{proj} $< 1,0$ cm² é sugestivo de EAo verdadeiramente grave. No entanto, se o aumento do volume sistólico for $< 15\%$, permanece a dúvida diagnóstica quanto à gravidade da EAo pelo ESD (M.-A. Clavel et al., 2017; Kwon & Gopal, 2019).

b. Estenose aórtica de baixo fluxo-baixo gradiente com fração de ejeção preservada

A EAo BF-BG com FE preservada, também descrita como estenose *low flow-low gradient* “paradoxal”, é definida como AVA $< 1,0$ cm², AVA indexada $< 0,6$ cm²/m², GM < 40 mmHg, VSi < 35 mL/m² e FE $\geq 50\%$. Este padrão de estenose tem gerado muita controvérsia entre os investigadores. Estudos têm relatado que o estado de baixo fluxo está presente em cerca de 30% dos pacientes com EAo com FE normal. Este subgrupo de EAo representa cerca de 15-35% dos pacientes sintomáticos e 5-10% dos assintomáticos. As características clássicas descritas neste subtipo de estenose são o tamanho reduzido da cavidade do VE com hipertrofia concêntrica acentuada, fibrose miocárdica, fisiologia restritiva, redução da função sistólica longitudinal do VE e aumento da pós-carga global do VE, resultando em redução do VSi e pior prognóstico (Kwon & Gopal, 2019).

Outros fatores associados a este padrão incluem o sexo feminino, idade avançada, hipertensão arterial sistêmica e/ou pulmonar, fibrilhação auricular, regurgitação ou

estenose mitral significativas e disfunção ventricular direita (Baumgartner, Hung, et al., 2017; M.-A. Clavel et al., 2017; Kwon & Gopal, 2019).

Na avaliação deste padrão de estenose é essencial excluir, em primeiro lugar, potenciais erros técnicos que possam afetar as medições do gradiente, do volume sistólico e da AVA. De seguida, deve ser realizada uma abordagem integrada que avalie os diferentes critérios que suportam a EAo grave. Estes parâmetros incluem características clínicas como o exame físico sugestivo de estenose grave, sintomas do paciente e a presença de hipertensão. Devem ser consideradas as potenciais etiologias do estado de baixo fluxo. Uma avaliação qualitativa de imagem, como a presença de hipertrofia ventricular esquerda, também deve ser avaliada (Kwon & Gopal, 2019).

Uma vez confirmada a presença de EAo BF-BG com FE preservada, a quantificação da calcificação da válvula aórtica através da tomografia computadorizada (TC) pode ser útil na diferenciação entre estenose verdadeiramente grave e pseudo-grave. No entanto, um estudo revelou que o ESD de baixa dose e o cálculo da AVA_{proj} também podem ser úteis na confirmação do diagnóstico neste padrão de estenose (M.-A. Clavel et al., 2013).

c. Estenose aórtica de fluxo normal-baixo gradiente

Este padrão de estenose é definido como $AVA < 1,0 \text{ cm}^2$, $AVA \text{ indexada} < 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, $GM < 40 \text{ mmHg}$, e $FE \geq 50\%$ com $VSi \geq 35 \text{ mL/m}^2$. A EAo FN-BG está presente em cerca de um terço dos pacientes com estenose valvular aórtica, e alguns estudos sugeriram que este padrão de estenose pode ser devido à redução acentuada do gradiente trans-aórtico devido à hipertensão sistémica e à diminuição da complacência aórtica. Pacientes com EAo FN-BG são relatados como tendo doença menos grave do que as outras categorias com função longitudinal do VE preservada. Em termos de diagnóstico, erros técnicos de medição precisam ser excluídos, e o *score* de cálcio da válvula aórtica através da TC pode ser benéfico para determinar melhor a gravidade da estenose. De acordo com as recomendações de 2017 da *European Association of Cardiovascular Imaging* e da *American Society of Echocardiography*, este padrão é considerado como sendo devido a erros de medição ou consequência de valores *cut-off* inconsistentes para velocidade/gradiente transvalvular e AVA. Alguns estudos têm apoiado este pensamento, uma vez que os pacientes deste subgrupo demonstraram o mesmo prognóstico que os pacientes com

estenose moderada. Nesse sentido, não existem recomendações específicas para este subgrupo nas linhas de orientação atuais, devendo a substituição valvular ser considerada apenas em doentes sintomáticos com estenose grave confirmada (Baumgartner, Hung, et al., 2017; Kwon & Gopal, 2019).

5. Métodos de diagnóstico e valorização

5.1 Ecocardiograma transtorácico

A ecocardiografia é a principal ferramenta diagnóstica que confirma a presença de EAO, avalia o grau de calcificação valvular, a função do VE e a espessura das paredes, assim como detecta a presença de outras doenças valvulares ou do miocárdio associadas e proporciona outras informações prognósticas. O estudo doppler espectral é a técnica eleita para avaliar a gravidade da EAO através do estudo hemodinâmico (Baumgartner, Falk, et al., 2017).

Embora a área valvular represente, do ponto de vista teórico, a medida ideal para avaliar a gravidade da estenose, apresenta limitações técnicas na prática clínica. Portanto, a tomada de decisão clínica, deve ser sempre considerada em conjunto com: o VSi, o GM (a medida mais robusta), a velocidade máxima, a AVA, o diferencial entre a velocidade pré-estenose (no trato de saída do VE) e a velocidade no ponto de estenose, a função ventricular esquerda, a espessura das paredes, o grau de calcificação valvular, a pressão arterial e o estado funcional (Baumgartner, Falk, et al., 2017).

5.2 Ecocardiograma transesofágico

O ecocardiograma transesofágico (ETE) fornece informação adicional sobretudo sobre a caracterização essencialmente morfológica da válvula aórtica mas também ajuda a avaliar outras alterações valvulares concomitantes, como por exemplo da válvula mitral. Além disso, em alguns casos pode proporcionar um melhor estudo hemodinâmico, sendo possível obter melhor alinhamento doppler com a válvula e assim obter o gradiente transvalvular com melhor acurácia, embora seja pouco frequente esta otimização do alinhamento doppler através do ETE (Baumgartner, Falk, et al., 2017).

No entanto, este estudo ganha maior importância na avaliação antes e depois de procedimentos como a substituição valvular percutânea ou por cirurgia. O ETE 3D pode ser usado para determinar as dimensões do anel aórtico, mas permanece mais dependente do operador e da qualidade da imagem do que a TC. Contudo, o ETE é uma ferramenta

importante para a monitorização do procedimento e avaliação dos resultados, principalmente se ocorrerem complicações (Baumgartner, Falk, et al., 2017).

5.3 Ecocardiograma de esforço com exercício

O ecocardiograma de esforço com exercício é recomendado em pacientes fisicamente ativos para desmascarar sintomas e para estratificação de risco em pacientes assintomáticos com EAO grave. Este estudo pode também providenciar informação prognóstica em casos de EAO grave assintomática através do aumento do GM e alterações na função sistólica do VE durante o exercício (Baumgartner, Falk, et al., 2017).

No entanto, o ecocardiograma de esforço com exercício está contra-indicado em pacientes sintomáticos. Este é um exame seguro em pacientes assintomáticos, desde que seja realizado sob a supervisão de um médico e técnico experientes, controlando sempre a ocorrência de sintomas, alterações na pressão arterial ou alterações no eletrocardiograma e/ou a combinação destes (Camm et al., 2018).

5.4 Ecocardiograma de *stress* com dobutamina (baixa dose)

Em doentes com EAO BF-BG clássica, é difícil diferenciar entre a estenose verdadeiramente grave, que geralmente requer cirurgia e a estenose pseudo-grave, na qual existe uma abertura incompleta da válvula que é apenas moderada ou ligeiramente estenótica (Manzo et al., 2023).

O ESD em baixa dose (até 20 mg/kg/min) é útil para distinguir a estenose verdadeiramente grave da pseudo-grave em doentes com FE reduzida (Baumgartner, Hung, et al., 2017; Manzo et al., 2023).

A principal limitação deste teste é o fato da resposta do fluxo à dobutamina e, por conseguinte, a magnitude do fluxo transvalvular no pico de *stress*, variar muito de um doente para outro. A maioria dos doentes normaliza ou mesmo sobre-normaliza a sua taxa de fluxo e se tiverem estenose grave verdadeira, apresentarão geralmente um gradiente elevado no pico de *stress*. Por outro lado, muitos pacientes exibem um aumento significativo no fluxo com dobutamina, no entanto, não é suficiente para atingir a taxa de

fluxo normal, mantendo a discordância entre uma AVA reduzida e baixo gradiente no final do teste de *stress* com dobutamina. Nesses pacientes, seria útil calcular a AVA_{proj} para uma quantidade de fluxo normalizado (Baumgartner, Hung, et al., 2017; Blais et al., 2006; M. A. Clavel et al., 2010; M.-A. Clavel et al., 2013, 2017; Kwon & Gopal, 2019; Manzo et al., 2023). Com base no comportamento entre a AVA e o fluxo, este outro parâmetro projeta o que seria a AVA para uma taxa de fluxo normal, padronizada em 250 mL/s. Este parâmetro, padronizado para o fluxo, demonstrou ser capaz de prever melhor a real gravidade hemodinâmica da estenose valvular e o desfecho clínico de pacientes com EAO BF-BG clássica ou paradoxal, em comparação com os parâmetros padrão do ecocardiograma de *stress*. Uma $AVA_{proj} < 1,0 \text{ cm}^2$ confirma a presença de estenose grave verdadeira (Annabi et al., 2018; Baumgartner, Hung, et al., 2017; Blais et al., 2006; M. A. Clavel et al., 2010; M.-A. Clavel et al., 2013; Manzo et al., 2023).

Deve-se notar que muitos doentes não têm um aumento do volume sistólico com a perfusão de dobutamina e, na verdade, podem ter uma diminuição do volume sistólico; no entanto, o fluxo transvalvular irá quase sempre aumentar devido a um encurtamento do tempo de ejeção à custa da taquicardia. É também importante salientar que é necessário um aumento mínimo de 15% (idealmente 20%) de fluxo para obter uma estimativa fiável da AVA_{proj} . Em pacientes com aumento mínimo ou nulo de fluxo, o ESD permanece inconclusivo (Baumgartner, Hung, et al., 2017; Manzo et al., 2023).

Embora a grande maioria dos pacientes com FE reduzida e baixo gradiente, tenha um padrão de baixo fluxo em repouso, alguns podem, no entanto, ter uma taxa de fluxo transvalvular médio normal ($> 200 \text{ mL/s}$). Esses pacientes geralmente têm o VE dilatado com FE moderadamente deprimida e nenhuma ou mínima regurgitação mitral, e são, portanto, capazes de gerar um volume sistólico normal. Nesses pacientes, a AVA em repouso pode ser um bom preditor da presença de estenose grave verdadeira, e o ESD pode não ser necessário (Manzo et al., 2023).

A ecocardiografia de sobrecarga com dobutamina (doentes sintomáticos) ou a ecocardiografia de sobrecarga com exercício (doentes sem sintomas ou com sintomas equívocos) podem também ser úteis para confirmar a presença de EAO grave em doentes com BF-BG paradoxal ou naqueles com estenose de fluxo normal e baixo gradiente. No entanto, uma proporção importante de doentes com EAO BF-BG paradoxal tem ventrículos esquerdos de volume reduzido e hipertrofia de paredes com fisiologia restritiva, o que

pode impedir um aumento significativo do fluxo durante o *stress* com dobutamina e pode levar a efeitos secundários (obstrução dinâmica no TSVE, hipotensão, etc.). Assim, a avaliação da morfologia valvular por ecocardiograma transtorácico ou transesofágico e a quantificação da calcificação valvular aórtica por TC podem ser a abordagem preferencial para corroborar a gravidade da estenose nestes doentes (Manzo et al., 2023).

Em doentes com EAo FN-BG, o volume sistólico é por definição, normal em repouso, pelo que a utilidade da ecocardiografia de esforço é limitada nestes doentes. No entanto, alguns destes doentes podem realmente ter um padrão de baixo fluxo com uma taxa de fluxo transvalvular média reduzida como resultado do prolongamento do tempo de ejeção e, portanto, podem beneficiar do ESD. Por outro lado, alguns doentes com EAo BF-BG clássica ou paradoxal podem ter uma taxa de fluxo média normal (> 200 mL/s) apesar de uma FE e/ou VSi reduzido, se o seu tempo de ejeção for curto. Nesses casos, a AVA em repouso medida em condições normais de fluxo provavelmente reflete a verdadeira gravidade da estenose e o ESD não é necessário para confirmar a gravidade da estenose. Quando se verifica uma acentuada restrição na mobilidade das cúspides e a presença de calcificação valvular grave na TC pode considerar-se a substituição valvular em pacientes sintomáticos com estenose de FN-BG. No entanto, são necessários mais estudos para desenvolver e validar marcadores imagiológicos da gravidade da EAo em doentes com estenose de baixo gradiente, e particularmente naqueles com fluxo normal e naqueles com EAo paradoxal de baixo fluxo (Manzo et al., 2023).

5.4.1 Protocolo do ecocardiograma de stress com dobutamina (baixa dose)

O protocolo para o ESD para avaliação da gravidade da EAo no contexto de disfunção do VE utiliza um protocolo de dose baixa, começando com 2,5 ou 5 $\mu\text{g/kg/min}$ com um aumento incremental na perfusão a cada 3-5 minutos até uma dose máxima de 10–20 $\mu\text{g/kg/min}$ (Baumgartner, Hung, et al., 2017).

Este exame acarreta risco de ocorrência de arritmias, e por isso é obrigatório o acompanhamento médico e devem ser evitadas altas doses de dobutamina. A perfusão deve ser interrompida assim que um resultado positivo for obtido (aumento $> 20\%$ no volume sistólico em relação ao valor basal ou um aumento da velocidade máxima $\geq 4,0$ m/s ou um GM ≥ 40 mmHg, desde que a área valvular não exceda $1,0\text{ cm}^2$) ou quando a

frequência cardíaca aumentar mais de 10–20 bpm em relação ao valor basal ou exceder 100 bpm, no pressuposto de que o efeito inotrópico máximo foi alcançado. Além disso, a administração de dobutamina também deve ser interrompida quando ocorrerem sintomas, queda da pressão arterial ou arritmias significativas (Baumgartner, Hung, et al., 2017).

Os critérios doppler calculados são registados em cada fase. O diâmetro do trato de saída do ventrículo esquerdo (TSVE) é medido na fase basal e é usado para calcular a área valvular por equação de continuidade em cada estadio. A medição da FE (pelo método de Simpson biplano) em cada fase é útil para avaliar a melhoria da função contrátil do VE (Baumgartner, Hung, et al., 2017).

O relatório do estudo ecocardiográfico de *stress* com dobutamina deve incluir a velocidade máxima, o GM, o volume sistólico e a área valvular em cada fase. A FE na dificuldade de se medir em todos os estadios, deve ser medida pelo menos na fase basal e no pico de *stress* (Baumgartner, Hung, et al., 2017).

As alterações no gradiente e na AVA durante o ESD dependem em grande parte da magnitude do aumento do fluxo, que pode variar consideravelmente de um paciente para outro. Portanto, seria ideal comparar a AVA em diferentes pacientes com uma taxa de fluxo normal padronizada. Com esse objetivo, foi proposto um novo parâmetro, a AVA_{proj} a uma taxa de fluxo normalizada de 250 mL/s (Blais et al., 2006; M. A. Clavel et al., 2010).

5.4.2 Cálculo da área valvular aórtica projetada

A classificação da gravidade da EAo com base na AVA e no GM no pico de *stress* pode ser limitada pelo facto destes parâmetros não serem medidos com a mesma velocidade de fluxo em todos os doentes durante as diferentes fases do protocolo de dobutamina. A taxa de fluxo no pico de *stress* alcançada durante o ESD, bem como a relação entre AVA e fluxo, varia consideravelmente de um paciente para outro. Para superar essa limitação, derivou-se o cálculo da AVA_{proj} , ou seja, a estimativa da AVA para uma taxa de fluxo padronizada (Blais et al., 2006).

De facto, os doentes com EAo de baixo fluxo com FE reduzida ou preservada podem não atingir o intervalo normal de fluxo em repouso durante a ecocardiografia de *stress* e, consequentemente, o seu GM em *stress* máximo pode permanecer abaixo de 40 mmHg,

apesar de a válvula estar gravemente estenótica, ou a AVA em *stress* máximo permanecer abaixo de 1,0 cm², apesar de a estenose ser apenas moderada. Por outro lado, a taxa de fluxo pode exceder os valores normais de repouso, de modo que o GM em pico de *stress* poder aumentar acima de 40 mmHg, apesar da presença de uma estenose moderada. Assim sendo, a AVA_{proj} pode ser útil para reconciliar estas discordâncias e avaliar melhor a verdadeira gravidade da estenose (M.-A. Clavel et al., 2013).

Nesse sentido, a taxa de fluxo normalizada foi estudada e selecionada como 250 mL/s, uma vez que corresponde aproximadamente ao valor médio das taxas de fluxo observadas em pacientes com EAo e função sistólica normal. Assim sendo, pode ser calculada da seguinte forma:

$$AVA_{proj} = AVA_{basal} + \frac{AVA_{pico} - AVA_{basal}}{Q_{pico} - Q_{basal}} \times (250 - Q_{basal})$$

Onde Q corresponde à taxa de fluxo e é o resultado da divisão entre o volume sistólico e o tempo de ejeção do VE, AVA_{basal} e Q_{basal} são a AVA e Q em repouso e AVA_{pico} e Q_{pico} são a AVA e Q no pico de *stress* (Annabi et al., 2018; Blais et al., 2006; M. A. Clavel et al., 2010; M.-A. Clavel et al., 2013).

Foi relatado que a AVA_{proj} pode mitigar a importante variabilidade interindividual na resposta do fluxo transvalvular durante o ESD e resultar numa melhor precisão diagnóstica em comparação com os parâmetros tradicionais do ESD para distinguir a estenose grave verdadeira da pseudo-estenose em pacientes com estenose de baixo fluxo, baixo gradiente e FE reduzida (M.-A. Clavel et al., 2013).

Assim sendo, este trabalho tem por objetivo rever os trabalhos publicados que utilizaram o cálculo da AVA_{proj} para aferir a sua acurácia e sensibilidade na avaliação da gravidade de EAo.

5.5 Tomografia computadorizada e ressonância magnética cardíaca

A tomografia computadorizada e a ressonância magnética cardíaca (RMC) dispõem de informação adicional sobre as dimensões e geometria da raiz da aorta e da aorta ascendente, assim como da extensão da calcificação. Tendo particular importância na

quantificação da calcificação valvular em casos de EAO BF-BG (Baumgartner, Falk, et al., 2017).

A RMC pode ainda ser útil na deteção e quantificação de fibrose miocárdica, adicionando assim informação prognóstica independentemente da presença de doença coronária. Esta informação é sobretudo útil em doentes assintomáticos em que o momento ideal para a substituição da válvula aórtica com estenose é incerto. A fibrose miocárdica, avaliada pelo realce tardio com gadolínio da parede média (não isquémico), é um marcador irreversível da lesão do VE em situações de EAO. Uma vez estabelecida, progride rapidamente e está associada a um mau prognóstico a longo prazo de uma forma dependente da dose. Nesse sentido está em desenvolvimento um estudo (EVOLVED trial) que tem por objetivo determinar se a substituição precoce da válvula aórtica em doentes assintomáticos com EAO grave pode melhorar o prognóstico adverso associado ao realce tardio com gadolínio da parede média (Bing et al., 2019).

A TC é a ferramenta de imagem eleita para avaliar a anatomia e dimensões da raiz da aorta, o tamanho e forma do *annulus* da válvula aórtica, a sua distância aos óstios das coronárias, a distribuição da calcificação e o número de cúspides da válvula. É essencial avaliar a viabilidade das diversas vias de acesso, pois fornece informações sobre diâmetros lúmenais mínimos, quantidade de placa aterosclerótica, presença de aneurismas ou trombos, tortuosidade dos vasos e anatomia torácica. Outro critério importante na TC é a quantificação da calcificação valvular (*score* de cálcio), que prediz a progressão da doença e eventos clínicos, tornando-se útil quando combinada com a avaliação geométrica da área valvular na avaliação da gravidade da EAO em pacientes com baixo gradiente valvular e quando o ESD permanece inconclusivo (Sharma et al., 2023; Vahanian et al., 2022).

A RMC – como técnica alternativa – é, neste contexto, inferior à TC no que diz respeito à avaliação das dimensões internas dos vasos e calcificações (Baumgartner, Falk, et al., 2017).

6. Erros técnicos na avaliação da estenose aórtica por ecocardiograma

Quando se deteta discordância entre os parâmetros apreciados para avaliação da gravidade de EAO, em primeiro lugar é importante verificar a precisão das medições ecocardiográficas uma vez que, erros na medição podem originar uma conclusão errada da gravidade da estenose, subestimando ou sobrestimando a mesma.

6.1 Erros técnicos que subestimam a severidade da estenose aórtica

A medição correta da velocidade e dos gradientes no ecocardiograma, requer um alinhamento preciso do feixe doppler contínuo com a direção do jato do fluxo aórtico. Caso contrário, pode resultar numa subestimação do gradiente, numa sobrestimação da AVA e consequente subestimação da gravidade da estenose. As janelas apicais são geralmente as mais usadas para medições da velocidade do fluxo aórtico pelo doppler contínuo. No entanto, a janela apical apenas revela a velocidade máxima verdadeira em apenas 40% dos pacientes, enquanto que através da janela paraesternal direita pode revelar a velocidade máxima em até 50% dos pacientes. Portanto, o uso de múltiplas janelas que incluam não apenas a janela apical, mas também as janelas paraesternal direita e supraesternal, é essencial para obter uma medida precisa da velocidade e do gradiente (Baumgartner, Hung, et al., 2017; M.-A. Clavel et al., 2017).

6.2 Erros técnicos que sobrestimam a severidade da estenose aórtica

O erro técnico mais comum que pode levar a um diagnóstico errado é a subestimação da medição do diâmetro do TSVE. A AVA efetiva é determinada pelo método da equação de continuidade, onde o numerador é o volume sistólico medido no TSVE e o denominador é a integral velocidade-tempo (IVT) do fluxo transvalvular aórtico:

$$AVA = \frac{\text{área TSVE} \times \text{IVT TSVE}}{\text{IVT válvula aórtica}}$$

Uma vez que, o diâmetro do TSVE é elevado ao quadrado na equação de continuidade, um pequeno erro nesta medição pode resultar num erro importante no cálculo do volume sistólico e da AVA. Nesse sentido, uma subestimação do diâmetro do TSVE pode levar à falsa conclusão de que o paciente tem EAO grave de baixo fluxo e baixo gradiente quando, na verdade, o paciente tem estenose de fluxo normal e/ou estenose moderada (Baumgartner, Hung, et al., 2017; M.-A. Clavel et al., 2017).

A dimensão do TSVE por ecocardiografia bidimensional (2D) é o diâmetro antero-posterior no pico da sístole e o volume sistólico é calculado assumindo que a secção transversal do TSVE é circular. No entanto, o TSVE é uma estrutura dinâmica tridimensional que muitas vezes tem formato elíptico, em que a dimensão antero-posterior representa o menor diâmetro do eixo menor, em comparação com o diâmetro sagital geralmente maior. Portanto, a ecocardiografia 2D pode subestimar a área do TSVE em comparação com modalidades de imagem 3D, como a ecocardiografia 3D, TC ou RMC (Baumgartner, Hung, et al., 2017; M.-A. Clavel et al., 2017).

Para ultrapassar a potencial subestimação do diâmetro do TSVE e, por conseguinte, do volume sistólico e da AVA pela ecocardiografia 2D, foi sugerido o uso de uma abordagem híbrida, onde a área do TSVE é medida por TC ou ecocardiografia 3D e as velocidades do fluxo aórtico são medidas pela ecocardiografia doppler. Esta abordagem híbrida é interessante e pode ajudar a verificar a precisão das medições de fluxo e AVA. No entanto, está sujeito a erros significativos. Primeiro, foi demonstrado que a TC sobrestima a área do TSVE em comparação com imagens de RMC ou medição anatómica direta no momento da cirurgia. Portanto, o uso da TC pode resultar numa sobrestimação da AVA efetiva. Em segundo lugar, o valor da AVA geralmente usado para definir estenose aórtica grave ($< 1,0 \text{ cm}^2$), foi estabelecido e validado por resultados de estudos nos quais a AVA foi medida por ecocardiografia. Este valor não pode ser extrapolado diretamente para os métodos híbridos que medem sistematicamente áreas maiores da válvula aórtica em comparação com a ecocardiografia (M.-A. Clavel et al., 2017).

Assim sendo, de forma a otimizar a precisão das medidas do volume sistólico e da AVA por ecocardiografia, devem considerar-se os seguintes passos:

- 1) Deve ser utilizada a imagem mais nítida do TSVE em paraesternal eixo-longo, que forneça o maior diâmetro do TSVE. As diretrizes da *European Association of Echocardiography/American Society of Echocardiography* de 2016 sugerem a

medição do diâmetro (entre os bordos internos) e da velocidade 0,5-1,0 cm abaixo do anel aórtico.

- 2) As medidas do diâmetro do TSVE e do volume sistólico devem ser corroboradas com outros métodos. O diâmetro do TSVE geralmente tem relação com a ASC e 90% dos pacientes têm um diâmetro do TSVE com 2 mm de diferença dentro do previsto para sua ASC, de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{Diâmetro TSVE} = (5,7 \times \text{ASC}) + 12,1$$

Se o diâmetro medido for mais do que 2 mm menor ou maior do que o valor previsto, deve-se suspeitar de um erro técnico e reavaliar a medida do TSVE pelo ecocardiograma 2D e/ou corroborá-la, se possível, com modalidades de imagem 3D. Deve-se notar que pacientes com válvula bicúspide podem ter um diâmetro do TSVE maior do que o previsto por esta fórmula. Além disso, em pacientes obesos, a fórmula pode sobrestimar o diâmetro real do TSVE (Baumgartner, Hung, et al., 2017; M.-A. Clavel et al., 2017).

Outra abordagem para corroborar a medida do diâmetro do TSVE num paciente com EAO de baixo gradiente com uma AVA reduzida, é calcular o índice de velocidade do doppler (ou seja, a razão entre os integrais de velocidade-tempo do TSVE e do fluxo aórtico). Se o índice for $< 0,25$, os resultados são consistentes com uma AVA $< 1,0 \text{ cm}^2$ e corroboram indiretamente a validade da medida do TSVE. Se o índice for $> 0,25$ e, portanto, sugestivo de EAO não-grave, deve-se suspeitar de erro na medida do diâmetro do TSVE (Baumgartner, Hung, et al., 2017; M.-A. Clavel et al., 2017).

- 3) A equação de continuidade para calcular a AVA pode ser corroborada por outros métodos, como a planimetria do orifício anatômico através de ecocardiograma 2D ou 3D transtorácico ou transesofágico. Uma AVA $< 1,0 \text{ cm}^2$ na planimetria confirma a presença de estenose grave; entretanto, uma AVA ligeiramente $> 1,0 \text{ cm}^2$ não exclui definitivamente a estenose grave, pois a área do orifício efetivo costuma ser ligeiramente menor que a AVA anatômica (Baumgartner, Hung, et al., 2017; M.-A. Clavel et al., 2017).

7. Prognóstico e a sua importância

O prognóstico da EAo grave sintomática é universalmente reconhecido como fraco. Há cinquenta anos, Braunwald publicou o seu artigo de referência baseado em evidências observacionais que ainda hoje influenciam a prática, demonstrando a associação entre os sintomas de referência - dor torácica, dispneia com insuficiência cardíaca e síncope de esforço - e os maus resultados (Bing et al., 2019).

Em geral, a EAo BF-BG tem o pior prognóstico em comparação com as outras categorias, em parte porque a gravidade da estenose é frequentemente subestimada e o tratamento cirúrgico é adiado. Os pacientes com EAo BF-BG com FE reduzida têm taxas de eventos adversos e de mortalidade mais elevadas do que os doentes com EAo BF-BG com FE preservada. O risco operatório também é elevado neste subgrupo de EAo BF-BG com FE reduzida. No entanto, a substituição valvular demonstrou ter um benefício significativo na sobrevida em comparação com pacientes submetidos a tratamento terapêutico em pacientes que não são adequados para cirurgia e resultados semelhantes aos da cirurgia para pacientes com alto risco cirúrgico (Kwon & Gopal, 2019).

Quanto ao subgrupo de EAo BF-BG com FE preservada, alguns estudos demonstraram que estes doentes têm também um dos piores prognósticos, uma vez que a gravidade da doença é frequentemente subestimada e por consequência a cirurgia é atrasada. No entanto, este padrão demonstrou ter melhores resultados do que o padrão de EAo BF-BG com FE reduzida, mas piores resultados do que os casos de EAo moderada, EAo com gradiente elevado e EAo FN-BG (Kwon & Gopal, 2019).

8. Tratamento

O tratamento da EAo passa exclusivamente pela substituição valvular por cirurgia ou percutânea, tendo em consideração vários critérios de avaliação, condições clínicas e averiguação do melhor *timing* para o procedimento. Não sendo possível realizar a substituição aórtica, o tratamento terapêutico serve apenas como melhoria de sintomas consequentes da gravidade da estenose (Vahanian et al., 2022).

8.1 Indicações para intervenção (cirúrgica ou percutânea)

8.1.1 Estenose aórtica sintomática

A EAo grave sintomática tem um fraco prognóstico e a intervenção precoce é fortemente recomendada em todos os doentes. As únicas exceções são aquelas em que é improvável que a intervenção melhore a qualidade de vida ou a sobrevivência (devido a comorbilidades graves) ou aquelas com doenças concomitantes associadas a uma sobrevivência inferior a 1 ano (por exemplo, malignidade) (Vahanian et al., 2022).

A intervenção é recomendada em pacientes sintomáticos com EAo de gradiente elevado, independentemente da FE (Vahanian et al., 2022).

No entanto, o tratamento de pacientes com EAo de baixo gradiente é mais desafiador, uma vez que:

a) a função ventricular esquerda geralmente melhora após a intervenção em pacientes com EAo BF-BG, quando a redução da FE é predominantemente causada por excesso de pós-carga. Por outro lado, a melhoria é incerta se a causa primária da FE reduzida for a cicatrização devida a enfarte do miocárdio ou cardiomiopatia. A intervenção é recomendada quando a EAo grave é confirmada por ecocardiografia de *stress* (estenose grave verdadeira), enquanto os doentes com estenose pseudo-grave devem receber tratamento convencional de insuficiência cardíaca. A presença ou ausência de reserva de fluxo (aumento do volume sistólico > 20%) não parece influenciar o prognóstico de doentes submetidos a substituição valvular por cirurgia ou percutânea e, embora os doentes sem reserva de fluxo apresentem um aumento da mortalidade durante o procedimento, ambos os modos de intervenção melhoram a FE e os resultados clínicos. A tomada de decisão

nestes doentes deve ter em conta as comorbilidades, o grau de calcificação valvular, a extensão da doença coronária e a viabilidade de revascularização.

b) os dados relativos à história natural da EAo BF-BG e FE preservada, bem como os resultados após substituição valvular permanecem controversos. A intervenção só deve ser considerada nas pessoas com sintomas e obstrução valvular significativa, segundo as recomendações da *European Society of Cardiology (ESC)* e *European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)* - 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease.

c) o prognóstico dos doentes com EAo FN-BG e FE preservada é semelhante ao da EAo moderada - recomenda-se a vigilância clínica e ecocardiográfica regular (Vahanian et al., 2022).

8.1.2 Estenose aórtica assintomática

A intervenção é recomendada em doentes assintomáticos com EAo grave e função ventricular esquerda comprometida sem outra causa, e naqueles que são assintomáticos durante as atividades normais mas desenvolvem sintomas durante o teste de esforço. O tratamento da EAo grave assintomática é controverso e a decisão de intervir requer uma avaliação cuidadosa dos benefícios e riscos num doente individual (Vahanian et al., 2022). Na ausência de características prognósticas adversas, tem sido geralmente recomendado um acompanhamento vigilante (*watchful waiting*) com intervenção imediata no início dos sintomas. Os dados de um ensaio clínico randomizado mostraram uma redução significativa no desfecho primário (morte durante ou no prazo de 30 dias após a cirurgia ou morte cardiovascular durante todo o período de acompanhamento) após a substituição valvular cirúrgica precoce em comparação com o tratamento conservador (Kang et al., 2020). No entanto, os indivíduos foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão (idade média de 64 anos, comorbilidades mínimas, baixo risco operatório) e o acompanhamento no grupo conservador foi limitado. Outros ensaios randomizados [EARLY TAVR (NCT03042104), AVATAR (NCT02436655), EASY-AS (NCT04204915), EVOLVED (NCT03094143)] irão ajudar a determinar futuras recomendações (Banovic et al., 2022; Bing et al., 2019; Richardson et al., 2024; Vahanian et al., 2022).

Os preditores de desenvolvimento de sintomas e de resultados adversos em doentes assintomáticos incluem características clínicas (idade avançada, fatores de risco ateroscleróticos), parâmetros ecocardiográficos (calcificação valvular, velocidade de pico do jato, FE, taxa de progressão hemodinâmica, aumento do GM > 20 mmHg com o exercício, hipertrofia grave do VE, VSi, volume da aurícula esquerda, *strain* longitudinal global do VE) e níveis anormais de biomarcadores (péptidos natriuréticos, troponina e fetuina-A). A intervenção precoce pode ser considerada em doentes assintomáticos com EAo grave e com um ou mais destes preditores, se o risco de procedimento for baixo. Caso contrário, a estratégia de *watchful waiting* é mais segura e adequada (Vahanian et al., 2022).

8.2 Terapêutica médica

Nenhuma terapêutica médica influencia a história natural da EAo. As estatinas (que demonstraram efeitos favoráveis em estudos pré-clínicos) não afetam a progressão da doença e estão em curso ensaios clínicos que visam as vias metabólicas do cálcio. Os doentes com insuficiência cardíaca que não são adequados (ou estão em espera) para substituição valvular devem ser tratados medicamente de acordo com as diretrizes da ESC para a insuficiência cardíaca (*ESC Heart Failure Guidelines*). Os IECA (inibidores da enzima de conversão da angiotensina) são seguros na EAo (desde que a pressão arterial seja monitorizada cuidadosamente) e podem ter efeitos benéficos no miocárdio antes do início dos sintomas e após a substituição valvular. A hipertensão coexistente deve ser tratada para evitar pós-carga adicional, embora a medicação (particularmente os vasodilatadores) deva ser titulada para evitar hipotensão sintomática (Vahanian et al., 2022).

Parte II - Enquadramento do estudo

1. Conceptualização do Estudo

No contexto de estenose valvular aórtica, um estado de baixo fluxo pode ocorrer tanto com uma FE reduzida (baixo fluxo clássico) como com uma FE preservada (baixo fluxo paradoxal) e está frequentemente associado a um baixo gradiente transvalvular dado que o gradiente é altamente dependente do fluxo. Em ambos os tipos de baixo fluxo e baixo gradiente, clássico ou paradoxal, é difícil a partir do exame ecocardiográfico em repouso diferenciar uma estenose verdadeiramente grave de uma pseudo-grave. Esta distinção é, no entanto, fundamental uma vez que, os doentes com EAo verdadeiramente grave beneficiam geralmente de substituição valvular aórtica, enquanto que os doentes com estenose pseudo-grave ou moderada podem ser tratados medicamente. Testes de diagnóstico adicionais, como o ESD e o *score* de cálcio da válvula aórtica por TC, podem ser utilizados para distinguir a estenose verdadeira da pseudo-grave (Dahou & Pibarot, 2015).

O ecocardiograma de *stress* de dose baixa (até 20 µg/kg/min) é útil para diferenciar a EAo verdadeira da pseudo-grave. Tipicamente, a estenose verdadeiramente grave mostra pouco ou nenhum aumento na AVA e um aumento substancial no gradiente, que é congruente com o aumento relativo do fluxo, enquanto a estenose pseudo-grave mostra um aumento acentuado na AVA e pouco ou nenhum aumento no gradiente em resposta ao aumento do fluxo (Dahou & Pibarot, 2015).

No entanto, vários pacientes têm uma normalização incompleta do fluxo com a dobutamina e podem ainda ter achados discordantes do gradiente e da AVA no final do estudo de *stress*, ou seja, um gradiente de pico de *stress* < 40 mmHg com uma AVA de pico de *stress* < 1,0 cm². Neste tipo de situação, pode-se calcular a AVA_{proj} para uma taxa de fluxo normalizada, que fornece uma estimativa do que seria a AVA para uma taxa de fluxo transvalvular normal (ou seja, 250 mL/s). Relembrando que este parâmetro é calculado da seguinte forma: $AVA_{Proj} = AVA_{Rep} + (\Delta AVA / \Delta Q) \times (250 - Q_{Rep})$, em que AVA_{Rep} e Q_{Rep} são a AVA e Q (volume sistólico/tempo de ejeção do VE) em repouso e ΔAVA e ΔQ são os aumentos absolutos na AVA e Q durante o ESD. Estima-se EAo verdadeiramente grave quando a AVA_{Proj} ≤ 1,0 cm². O cálculo da AVA_{Proj} mostra-se útil quando a discordância entre o gradiente e a AVA persiste no final do ESD. No entanto, é necessário um aumento mínimo

de 15% do fluxo para se obter uma estimativa fiável deste parâmetro (Dahou & Pibarot, 2015).

2. Material e Métodos

2.1 Pesquisa e origem dos dados

A recolha do material de estudo foi realizada por um dos autores entre o mês de Novembro de 2023 e Janeiro de 2024, com uma pesquisa profunda acerca do tema através do motor de busca principal *Pubmed*, complementado por outros como a *Medline*, *Scopus* e *Web of Science*, utilizando as seguintes palavras-chave, assim como associações entre elas: *projected aortic valve area*, *aortic stenosis*, *flow rate*, *stress echocardiography*, *dobutamine stress echocardiography*, *low-gradient severe aortic stenosis*, *stroke volume index*, *transvalvular flow rate*, *low flow-low gradient aortic stenosis*.

As bibliografias dos estudos elegíveis foram também analisadas para detetar outros artigos relevantes. A seleção dos artigos a incluir seguiu uma metodologia em três etapas: (1) leitura do título, (2) leitura do resumo e (3) leitura do texto integral. Nas fases (1) e (2), procurou-se ser mais inclusivo do que exclusivo. A seleção dos estudos teve a colaboração de um segundo revisor que, de forma cega, selecionou artigos nas fases (2) e (3). A seleção foi realizada através da plataforma *Rayyan*. O texto completo de cada estudo pré-selecionado foi examinado para verificar se todos os critérios de inclusão estavam presentes. Um autor com a colaboração do segundo revisor, avaliaram a elegibilidade dos estudos e os desacordos foram resolvidos por um terceiro autor. Um autor extraiu os dados relevantes dos estudos elegíveis, que foram depois verificados por três autores.

2.2 Critérios de inclusão

A amostra desta revisão sistemática integrou um conjunto de artigos referentes ao tema que foram selecionados através de critérios de inclusão e exclusão.

Definiram-se como critérios de inclusão os seguintes: a) estudos de *coorte* e *case reports* preferencialmente em língua inglesa; b) estudos com informação que permita uma boa caracterização dos mesmos; c) estudos realizados em humanos; d) estudos que avaliem a AVA através do cálculo por área projetada; e) estudos que comparem o cálculo da AVA_{proj} com outros métodos de imagem e/ou quantitativos.

Quanto aos critérios de exclusão, definiram-se os seguintes: a) estudos duplicados; b) estudos teórico-descritivos; c) estudos com informação insuficiente; d) estudos que não incluam a avaliação da AVA pelo cálculo da área projetada; e) estudos que não comparem a avaliação da AVA pelo cálculo da área projetada com outros métodos de diagnóstico.

2.3 Recolha e análise de dados

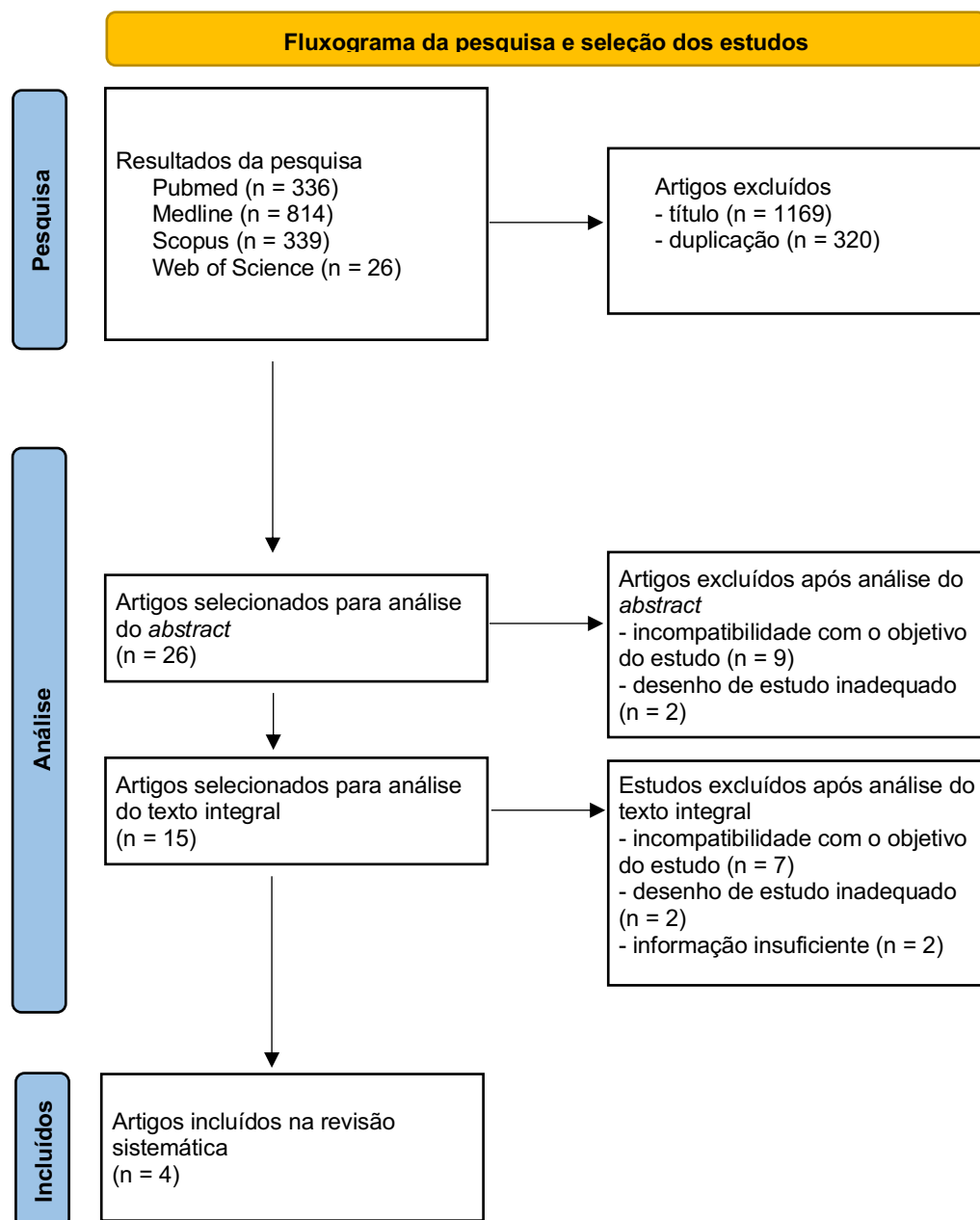
Para cada artigo, foram extraídos os seguintes dados: primeiro autor, ano de publicação, país de origem, dados de fiabilidade, tipo de estudo, número de amostra, características da população estudada, resultados e valores de referência usados sobre GM, AVA e AVA_{proj}. Foram recolhidos ainda os resultados da análise da sensibilidade, especificidade e percentagem de classificação correta dos critérios ecocardiográficos de interesse (GM, AVA, AVA_{proj}). Os dados foram depois organizados numa base de dados específica. Foi efetuada uma análise qualitativa dos dados publicados, o que é essencial quando se analisam estudos observacionais.

2.4 Objetivo de estudo

Este estudo consistiu numa revisão sistemática, tendo por base uma pesquisa bibliográfica, recolhendo a informação científica acumulada sobre o tema, de forma a reunir de forma organizada os resultados de estudos primários relacionados com a avaliação da gravidade da EAo através do cálculo da AVA_{proj}. A acurácia do cálculo da AVA_{proj} foi confrontado com outros critérios ecocardiográficos de classificação pelo ESD, nomeadamente GM e AVA no pico de *stress*, assim como com a avaliação anatómica da válvula realizada à *posteriori* durante a cirurgia cardíaca.

3. Resultados

Foram identificados e selecionados 1515 títulos elegíveis (fluxograma). Os resumos de 26 artigos foram avaliados quanto à sua relevância. Após a leitura dos textos integrais, 4 artigos foram retidos para análise. Todos os estudos eram observacionais e publicados entre 2006 e 2018. Nesta revisão, primeiro descrevemos as características dos estudos e, em seguida, elaboramos os resultados.



3.1 Características dos estudos

As principais características dos artigos incluídos estão descritas nas tabelas seguintes e incluem informação como: (1) descrição dos estudos (ano do estudo, número da amostra e tipo de estudo); (2) caracterização da amostra (idade, sexo, ASC, fatores de risco cardiovascular, doença renal, doença pulmonar, antecedente de enfarte, história de cirurgia cardíaca de *bypass* prévia (CABG), sintomatologia, pressão arterial, arritmias); (3) comparação da performance de parâmetros (AVA e GM em repouso, AVA e GM em *stress*, variação da AVA durante o ESD, AVA_{proj}, AVA_{proj} indexada).

Na tabela 1, pode verificar-se que os estudos selecionados para este trabalho foram do tipo prospectivo e multicêntricos.

O estudo de Blais, et al. (2006) recolheu dados entre 2002 e 2004, através de casos “in vitro” (N = 22) e “in vivo” (N = 46) com EAO BF-BG e FE reduzida. O estudo de Clavel e Burwash, et al. (2010) decorreu entre 2002 e 2008 com uma amostra de 142 pacientes com EAO BF-BG e FE reduzida. Mais tarde Clavel e Ennezat, et al. (2013) desenvolveram outro estudo com pacientes com EAO BF-BG mas FE preservada. Annabi, et al. (2018) desenvolveram um estudo com maior amostra (N = 186) em indivíduos com EAO BF-BG e FE reduzida. Importante referir que três destes estudos, apesar de apresentarem amostras diferentes, usam a mesma base de dados (TOPAS), a saber Blais et al., Clavel e Burwash et al. e Annabi et al.

Tabela 1 – Descrição dos estudos incluídos

	Blais, et al.		Clavel e Burwash, et al.	Clavel e Ennezat, et al.	Annabi, et al.
Ano do estudo	2006 (Jul 2002- Nov 2004)		2010 (Jul 2002 - Mar 2008)	2013	2018
	In vitro	In vivo			
N amostral	22	46 (BF-BG, FE reduzida)	142 (BF-BG, FE reduzida)	55 (BF-BG paradoxal, FE preservada) - 37 teste de exercício; 18 ESD	186 (BF-BG, FE reduzida)
Tipo de estudo	Prospetivo - multicêntrico (TOPAS)		Prospetivo observacional - multicêntrico (TOPAS)	Prospetivo - multicêntrico	Prospetivo - multicêntrico (TOPAS)

Na tabela 2, descrevem-se diversos parâmetros que caracterizam a amostra dos estudos de Clavel e Burwash, et al., Clavel e Ennezat, et al. e Annabi, et al. Tais como, a idade, sexo, ASC, classe de NYHA (*New York Heart Association*), tabagismo, doença coronária (DC), hipertensão, diabetes, doença renal, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), enfarte do miocárdio prévio, história de CABG, sintomatologia, pressão arterial, obesidade, dislipidemia, fibrilhação/flutter auricular.

O estudo de Blais, et al. não descreveu a características da amostra, uma vez que comparou uma amostra “in vitro” com outra amostra “in vivo”. Essa descrição apenas foi realizada da amostra “in vivo”, caracterizando os indivíduos operados e os não-operados (tabelas 3 e 4 - anexo).

De forma geral, foram incluídos doentes com uma média de idades compreendida entre 65 e 73 anos, na sua maioria homens (64-78%). A maioria dos doentes apresentava fatores de risco cardiovasculares tradicionais como hipertensão (55-68%), diabetes *mellitus* (18-40%) e dislipidemia (58-67%). Cerca de 55% dos doentes tinha doença coronária conhecida com um evento cardíaco major prévio. Cerca de 52% encontravam-se no estadio NYHA III e apenas 13% dos doentes tinha fibrilhação auricular no estudo de Annabi et al.

Tabela 2 – Caracterização da amostra

	Clavel e Burwash, et al. (N=142)	Clavel e Ennezat, et al. (N=55)	Annabi, et al. (N=186)
Características da amostra			
Idade	73	65	73
Homens	108 (76%)	35 (64%)	145 (78%)
Mulheres	34 (24%)	20 (36%)	41 (22%)
ASC		1,84	
NYHA classe III			97 (52%)
Doença coronária não-especificada	99 (70%)		140 (75%)
DC coronária 2 vasos	72 (51%)		
DC coronária 3 vasos			
Hipertensão	85 (60%)	30 (55%)	126 (68%)
Diabetes <i>mellitus</i>	53 (37%)	10 (18%)	75 (40%)

Doença renal		6 (11%)	56 (30%)
Enfarte miocárdio prévio	82 (58%)		100 (54%)
Sintomáticos		18 (33%)	
Pressão arterial sistólica		139	
Pressão arterial diastólica		79	
Obesidade		14 (25%)	
Dislipidemia		32 (58%)	125 (67%)
DPOC			53 (28%)
Fibrilhação/flutter auricular			25 (13%)

Nas tabelas 3 e 4 (em anexo), apresenta-se descrita a caracterização da amostra dividindo em pacientes operados e não-operados e ainda subdividindo por pacientes operados com EAo grave verdadeira e pseudo-estenose, como apresentam os estudos de Blais, et al. e Clavel e Ennezat, et al. Verifica-se uma percentagem superior dos doentes operados com EAo verdadeira com fatores de risco ou doença cardiovascular, comparativamente aos com pseudo-estenose.

3.2 Resultados do uso do cálculo da área valvular aórtica projetada vs critérios ecocardiográficos tradicionais

Tendo em conta a comparação de desempenho dos critérios ecocardiográficos dos estudos incluídos (tabela 5) que avaliaram o padrão de EAo BF-BG em pacientes com FE reduzida, a sensibilidade, especificidade e percentagem de classificação correta da AVA_{proj} foram superiores aos restantes critérios ecocardiográficos (nomeadamente AVA em repouso, GM e AVA no pico de *stress*). A sensibilidade afigura-se entre 86% e 97% nos indivíduos vivos e 88% nos testes “in vitro”. A especificidade apresenta uma maior variabilidade com percentagens entre 47% e 100% nos testes realizados em doentes e 93% na amostra “in vitro”. O cálculo da AVA_{proj} para um fluxo normalizado permitiu reclassificar 70% a 94% dos doentes com EAo BF-BG; nos testes realizados “in vitro” a percentagem de reclassificação foi de 91% (Annabi et al., 2018; Blais et al., 2006; M. A. Clavel et al., 2010).

A AVA_{proj} indexada para um aumento de fluxo durante o ESD superior a 20% (ideal), apresenta uma sensibilidade ainda superior com uma percentagem relativamente homogénea entre os estudos — entre 94% a 100%. A especificidade, contudo, mostrou ser mais heterogénea e com valores abaixo dos 50% (37% e 75%). Ainda assim, a percentagem de reclassificação dos doentes variou entre 68 e 91% (Annabi et al., 2018; Blais et al., 2006; M. A. Clavel et al., 2010). Se considerarmos um aumento de fluxo de pelo menos 15%, os parâmetros de performance diagnóstica do teste aumentam consideravelmente com uma sensibilidade de 100%, uma especificidade 83%, permitindo desta forma classificar corretamente a gravidade da estenose aórtica em cerca de 95% dos doentes (Blais et al., 2006).

O GM no pico de *stress* ≥ 40 mmHg teve uma baixa sensibilidade (35%), um valor preditivo positivo de 57% e uma percentagem baixa de classificação correta da gravidade da estenose (48%). A redução do *cut-off* de referência do GM no pico de *stress* para 35 mmHg melhorou todos os parâmetros de performance deste critério, com uma sensibilidade de 69%, um valor preditivo positivo de 61% e a percentagem de classificação correta de 63%. Uma maior redução do valor *cut-off* para o GM no pico de *stress* para 30 mmHg resultou numa percentagem de reclassificação de 60%. A combinação dos critérios GM no pico de *stress* ≥ 40 mmHg e AVA no pico de *stress* $\leq 1,0$ cm² teve uma percentagem mais baixa de classificação correta (47%) em comparação com a AVA no pico de *stress* $\leq 1,0$ cm² isolada (Annabi et al., 2018).

Numa tentativa de garantir que se incluíam todos indivíduos com estenose aórtica de baixo gradiente, outros estudos também baixaram o *cut-off* do gradiente médio para < 30 mmHg. O desempenho deste critério foi baixo. Embora com uma sensibilidade diagnóstica superior a 75% (entre 78% e 84%), a especificidade variou entre os 37% e os 63%. No global, apenas 60% a 75% dos doentes foram bem reclassificados quanto à gravidade da estenose aórtica (Annabi et al., 2018; Blais et al., 2006; M. A. Clavel et al., 2010).

O critério da AVA $< 1,0$ cm² em pico de *stress* apresenta piores resultados do que o GM quanto aos testes em doentes. No entanto, na amostra “in vitro” apresenta melhor sensibilidade (95%) do que o GM (53%) e a AVA_{proj} (88%) (Annabi et al., 2018; Blais et al., 2006; M. A. Clavel et al., 2010).

Um aumento absoluto da AVA de 0,3 cm² no pico de *stress* teve uma especificidade muito baixa (7% - 13%) para identificar estenose verdadeira, com uma percentagem de classificação correta apenas de 60% - 61% (Blais et al., 2006; M. A. Clavel et al., 2010).

Clavel and Burwash, et al. (2010) mostraram que a AVA_{proj} prediz melhor a gravidade da EAo e o prognóstico clínico dos pacientes, do que os parâmetros ecocardiográficos tradicionais pelo estudo de *stress* com dobutamina. O *cut-off* discriminativo da AVA_{proj} para identificar doentes com EAo grave verdadeira foi $\leq 1,0$ cm², com uma sensibilidade de 97% e uma especificidade de 86% e 79% (método convencional e simplificado respetivamente). A percentagem de classificação correta dos doentes foi superior a 90%. Os critérios ecocardiográficos de *stress* com dobutamina tradicionais (AVA em repouso $\leq 1,0$ cm², AVA no pico de *stress* $< 1,2$ cm², GM > 30 mmHg no pico de *stress*) apresentaram valores de sensibilidade, especificidade e percentagem de classificação correta significativamente menores (M. A. Clavel et al., 2010).

Relativamente ao estudo que avaliou pacientes com EAo BF-BG paradoxal (ou seja, com FE preservada), uma AVA_{proj} $< 1,0$ cm² foi o melhor valor de referência para diagnosticar EAo grave verdadeira com uma sensibilidade de 92%, uma especificidade de 100% e uma percentagem de classificação correta de 94%. O melhor valor de referência para a AVA_{proj} indexada foi $< 0,55$ cm²/m² (sensibilidade de 100%, especificidade de 67% e %CC de 88%). Além disso, a AVA_{proj} ou a AVA_{proj} indexada correlacionaram-se melhor (valores de *p* Wolfe $< 0,05$) com o peso da válvula explantada cirurgicamente ($r > 0,78$; $p = 0,002$) em comparação com os índices ecocardiográficos de *stress* tradicionais de gravidade da estenose ($r \leq 0,56$; $p \geq 0,05$) (M.-A. Clavel et al., 2013).

Tabela 5 - Comparação da performance de parâmetros

			Blais, et al.	Clavel e Burwash, et al. (N=142)	Clavel e Ennezat, et al. (N=55)	Annabi, et al. (N=186)
Comparação da performance de parâmetros	“In vitro” (N=22)	“In vivo” (N=46)	Equação standard	Equação simplificada		
Stress gradiente médio (>30mmHg)						
Sensibilidade	53	80	84			78
Especificidade	83	63	50			37
%CC	72	74	73			60
AVA em repouso <1,0cm²						
Sensibilidade			92			
Especificidade			21			
%CC			73			
Stress AVA (<1,0cm² ou <1,2cm²)						
Sensibilidade	95	67	82			63/84
Especificidade	57	63	29			56/21
%CC	70	65	77			60/56
Delta AVA (<0,3cm²)						
Sensibilidade		87	79			
Especificidade		13	7			
%CC		61	60			
AVA projetada (<1,0cm²)						
Sensibilidade	88	93	97	97	92	86
Especificidade	93	63	86	79	100	47
%CC	91	83	94	92	94	70
AVA projetada indexada (<0,55cm²/m²)						
Sensibilidade		100			100	94
Especificidade		75			67	37
%CC		91			88	68

AVA projetada indexada ($<0,55\text{cm}^2/\text{m}^2$) em pacientes com aumento de 15% de Q médio						
Sensibilidade		100				
Especificidade		83				
%CC		95				
Percentagem correta de classificação (%CC)						
MG $>30\text{mmHg}$	72	74			75	
AVA $<1,0\text{cm}^2$	70	65			63	
AVA $<1,2\text{cm}^2$	48	61			69	
Δ AVA $<0,3\text{cm}^2$	64	61				
Stress AVA $<1,0\text{cm}^2$ + Δ AVA $<0,3\text{cm}^2$	77	61				
Stress AVA $<1,2\text{cm}^2$ + Stress MG $>30\text{mmHg}$	68	65				
RES $>150\text{ dyn.s.cm}$	85	74				
SWL $>25\%$	77	61				
AVA projetada $<1,0\text{cm}^2$	91	83				
AVA projetada indexada $<0,55\text{cm}^2/\text{m}^2$	NA	91				

4. Discussão

Na nossa revisão sistemática sobre o valor diagnóstico da AVA_{proj} em doentes com EAo BF-BG percebemos uma grande heterogeneidade. Em primeiro lugar, o perfil clínico dos doentes. Em segundo lugar, o reduzido número de doentes incluídos, à exceção de um estudo com cerca de 200 doentes. Em terceiro lugar, as diferentes metodologias e valores *cut-off* utilizados para avaliar a real gravidade da estenose aórtica. Esta múltipla heterogeneidade colocou-nos desafios interpretativos e tornou impossível a meta-análise dos dados. Assim, apresentamos os nossos resultados na forma de uma revisão sistemática interpretativa. Apesar de todos os entraves, verificamos que a ideia transversal a todos os estudos é que o cálculo da área valvular projetada para uma taxa de fluxo padrão permite reclassificar corretamente 9 em cada 10 estenoses aórticas graves nos doentes com depressão da função sistólica. Com base nos nossos resultados, os doentes com uma $AVA_{proj} \leq 1,0 \text{ cm}^2$ após teste de *stress* com dobutamina poderão então ser classificados como tendo uma EAo grave verdadeira, dispensando eventualmente a realização de um *score* de cálcio valvular e permitindo uma intervenção valvular aórtica talvez mais precoce. Os resultados dos estudos apoiam o conceito de que a AVA_{proj} é superior a outros índices ecocardiográficos de *stress* com dobutamina para: (1) determinar a gravidade da EAo subjacente e (2) prever resultados clínicos em doentes com estenose de baixo fluxo e baixo gradiente (M. A. Clavel et al., 2010).

4.1 Fluxo transvalvular na estenose aórtica

Em pacientes com EAo de baixo fluxo, o objetivo do ESD é normalizar o débito cardíaco, de forma a reavaliar o grau de estenose para uma condição de fluxo normal. Contudo, muitos doentes não chegam a atingir valores normais de fluxo e outros excedem os valores normais. Para demonstrar este extremo de variabilidade, podem referir-se os dados obtidos no estudo de Blais et al. (2006), em que a taxa de fluxo variou entre 138 mL/s (que é abaixo do normal em repouso) para 445 mL/s (que é comparável a uma taxa de fluxo durante exercício extremo). Esta variabilidade de fluxo em resposta ao *stress* com dobutamina, pode dever-se a vários fatores, nomeadamente, o grau de comprometimento

da reserva contrátil do VE, a resposta cronotrópica, a medicação (terapia com beta-bloqueantes), e a própria EAO (Blais et al., 2006).

A não normalização do fluxo no contexto de EAO e depressão da função sistólica ventricular esquerda não é um achado clínico incomum — estima-se que até cerca de metade desta população poderá não atingir um fluxo normal no pico de *stress* com dobutamina. Por outro lado, até 25% dos doentes pode atingir taxas de fluxos supranormais. Isto perpetua a discordância entre AVA e GM, dificultando a interpretação clínica da gravidade da estenose aórtica (Annabi et al., 2018).

A AVA_{proj} para uma taxa de fluxo normalizada de 250 mL/s mostrou ser o melhor método de diagnóstico para classificar corretamente a gravidade da EAO (Annabi et al., 2018).

O peso da válvula explantada após cirurgia — índice fiável e independente de fluxo — teve uma boa correlação com a AVA_{proj} . Pelo contrário, os parâmetros clássicos da ecocardiografia como o GM no pico de *stress*, a AVA ou o aumento da AVA durante o ESD não se correlacionaram com o peso da válvula nem com prognóstico dos doentes (M. A. Clavel et al., 2010).

Como se pode verificar nos estudos analisados, a AVA_{proj} e a AVA_{proj} indexada tiveram a melhor sensibilidade e percentagem de classificação correta em comparação com os outros parâmetros. A AVA_{proj} indexada $\leq 0,55 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ teve o melhor desempenho para identificar EAO verdadeira com uma sensibilidade entre 94%-100% e uma percentagem de classificação correta entre 68%-91%. A $AVA_{proj} \leq 1,0 \text{ cm}^2$ teve resultados semelhantes com uma sensibilidade entre 86%-97% e uma percentagem de classificação correta entre 70%-97% (Annabi et al., 2018; Blais et al., 2006; M. A. Clavel et al., 2010; M.-A. Clavel et al., 2013).

Neste ponto, é importante referir que num teste de diagnóstico primário é melhor ter uma maior sensibilidade do que especificidade, uma vez que quando a intenção é o diagnóstico de uma doença, o melhor teste/critério é aquele com alta especificidade porque terá mais impacto no valor preditivo positivo. Ou seja, se o teste obtiver resultado positivo é muito pouco provável que o indivíduo não esteja, de facto, doente (Alberg et al., 2004; Carolina & Guimarães, 1985; Langlotz, 2003).

A AVA_{proj} tem a vantagem de ser padronizada para uma taxa de fluxo normalizado fixa (por exemplo, 250 mL/s), sendo assim possível obter uma estimativa da verdadeira área valvular aórtica. Talvez seja este o motivo pelo qual é o parâmetro ecocardiográfico que melhor se

correlaciona com o prognóstico clínico dos doentes com EAO BF-BG com FE reduzida (Annabi et al., 2018).

4.2 Equação para obtenção da área valvular para uma taxa de fluxo normalizada

A elaboração da equação que permite o cálculo da AVA_{proj} ultrapassou duas fases. Primeiramente foi desenvolvida a equação “convencional” por Blais et al. (2006), onde a área valvular foi delineada para o fluxo transvalvular médio (Q) em cada estadio do ESD e a AVA_{proj} foi calculada para um fluxo padronizado (250 mL/s) a partir da inclinação da linha de regressão representada por um gráfico *AVA versus Q*. A partir da qual se realizava o seguinte cálculo: $AVA_{proj} = AVA_{basal} + \text{inclinação} \times (250 - Q_{basal})$ (Blais et al., 2006). No entanto, a estimativa da inclinação da linha de regressão é complexa tornando o cálculo da área valvular projetada de difícil aplicação prática. Posteriormente Clavel et al. (2010), de forma a facilitar a sua aplicabilidade, derivaram a equação “simplificada” através da anterior, onde a linha de regressão foi estimada dividindo a variação, induzida pelo ESD, desde a AVA de base até ao estadio de pico de *stress* pela variação no Q basal e no pico de *stress*:

$$AVA_{proj} = AVA_{basal} + \frac{AVA_{pico} - AVA_{basal}}{Q_{pico} - Q_{basal}} \times (250 - Q_{basal})$$

O rigor de cálculo da versão simplificada e convencional foi testado, percebendo-se que são semelhantes em termos de resultados. A versão simplificada é de mais fácil utilização, tendo sido utilizada nos estudos analisados, uma vez que é mais simples de calcular do que a equação convencional, facilitando assim o uso do AVA_{proj} na prática clínica (M. A. Clavel et al., 2010).

Posteriormente, Ferreira et al. (2018) sugeriram uma equação alternativa, na tentativa de simplificar ainda mais o método de cálculo. A fórmula original da AVA_{proj} propôs o cálculo da taxa de fluxo como o quociente entre o volume sistólico e o tempo de ejeção, o que requer 3 medidas diferentes: 1) diâmetro do TSVE; 2) integral velocidade-tempo do TSVE e 3) tempo de ejeção medido no doppler espectral de velocidade aórtica. No entanto, a taxa de fluxo também pode ser determinada pelo produto da área do TSVE e da velocidade média do TSVE, o que requer apenas 2 medições: 1) diâmetro do TSVE e 2) velocidade

média do TSVE. Este método alternativo para calcular a taxa de fluxo é menos demorado e menos suscetível à variabilidade interobservador e intraobservador, pois requer menos medições. Os autores verificaram concordância entre os dois métodos, sendo esta alternativa de mais fácil implementação na prática clínica. No entanto, o estudo apresenta uma amostra muito reduzida (22 pacientes), pelo que requer mais estudos de forma a investigar melhor as possíveis discrepâncias no desempenho dos dois métodos de cálculo (Ferreira et al., 2018).

4.3 Área valvular projetada na estenose aórtica de baixo fluxo-baixo gradiente em doentes com depressão da fração de ejeção

Verificou-se que utilizando os critérios clássicos de classificação da estenose aórtica — isto é, $AVA \leq 1,0 \text{ cm}^2$ e $GM \geq 40 \text{ mmHg}$ — cerca de metade dos doentes com EAo BF-BG não são diagnosticados corretamente. A limitação mais importante destes critérios do ESD é a baixa sensibilidade devido à persistência de um estado de baixo gradiente durante o *stress* com dobutamina e a persistente classificação discordante da gravidade da estenose através do GM e da AVA (Annabi et al., 2018).

A aplicação de um valor de referência mais baixo para o pico de *stress* do GM $\geq 35 \text{ mmHg}$ melhora a sensibilidade do ESD para a identificação de estenose verdadeira, no entanto ainda carece de mais estudos transversais e randomizados de comparação de resultados de intervenção com gradiente médio 35-39 mmHg e superior a 40 mmHg (Annabi et al., 2018). Por exemplo, num estudo anterior, Nishimura et al. (2002), embora numa amostra muito reduzida, verificaram que de 11 doentes submetidos a substituição da válvula aórtica, 10 doentes apresentavam estenose grave na altura da cirurgia, e todos apresentavam um GM da válvula aórtica $> 30 \text{ mmHg}$ no pico de *stress* no ESD. No entanto, 2 destes 10 doentes com estenose grave tinham uma área valvular aórtica $\geq 1,0 \text{ cm}^2$ no pico de *stress*. O único doente com um gradiente médio $< 30 \text{ mmHg}$ durante o ESD apresentava estenose ligeira, apesar de uma área valvular aórtica de $0,7 \text{ cm}^2$ no pico de *stress* (Nishimura et al., 2002).

Ainda assim, para um GM < 30 mmHg, a sua percentagem de classificação correta (74%) apresenta-se abaixo da AVA_{proj}, mesmo quando combinado com uma AVA em pico de *stress* < 1,0 cm², com uma reclassificação correta de apenas 65% (Blais et al., 2006).

A sensibilidade do cálculo da AVA_{proj} (86%-97%) e da AVA_{proj} indexada (94%-100%) supera com distinção a sensibilidade fornecida pelos critérios tradicionais, GM (53%-84%) e AVA (63%-95%). Em termos médios, o GM e AVA apenas conseguem reclassificar corretamente a gravidade da estenose grave em cerca de 70%, em contra-posição da AVA_{proj}, que permite reclassificar corretamente acima de 90% dos casos (Annabi et al., 2018; Blais et al., 2006; M. A. Clavel et al., 2010; M.-A. Clavel et al., 2013).

Cerca de 25% a 35% dos doentes com EAo BF-BG tem um padrão de EAo pseudo-grave. Sendo que, a sobrevivência destes doentes a 5 anos sob tratamento conservador é melhor do que na EAo verdadeiramente grave e comparável à de doentes com disfunção sistólica do VE e sem evidência de doença valvular. Como tal, determinar com rigor a área valvular é essencial para permitir que doentes com EAo grave sejam tratados atempadamente, mas também para não submeter doentes com estenose pseudo-grave a procedimentos cirúrgicos de alto risco e sim trata-los conservadoramente para a insuficiência cardíaca (Fougères et al., 2012; Pibarot & Dumesnil, 2012, 2014).

A globalidade dos resultados desta revisão sugere que os doentes com AVA_{proj} ≤ 1,0 cm² devem ser considerados para intervenção valvular aórtica enquanto que aqueles com AVA_{proj} > 1,0 cm² podem ser tratados de forma conservadora. Todavia sabemos que uma parte não desprezível dos doentes — cerca de 10 a 20% — terá dados inconclusivos ou então o miocárdio não terá reserva contráctil suficiente para tomar uma decisão formal quanto à área valvular aórtica. Nestes doentes, a quantificação do *score* de cálcio por TC será o método complementar a escolher (Pibarot & Dumesnil, 2012, 2014).

Cueff et al., demonstraram uma boa relação entre a calcificação da válvula aórtica e a severidade da estenose. Para um valor de *score* de cálcio de 1651 unidades de Agatston, este teste teve uma sensibilidade de 82%, uma especificidade de 80% e um valor preditivo positivo de 70%, o que o torna um complemento útil neste grupo de doentes (Cueff et al., 2011).

4.4 Área valvular projetada na estenose aórtica de baixo fluxo-baixo gradiente em doentes com fração de ejeção preservada

A prevalência de pseudo-estenose aórtica é tão comum nos doentes com depressão da função sistólica como nos doentes com função sistólica preservada. Embora a FE seja normal, existe uma taxa de fluxo transvalvular baixa e que pode ser tão baixa quanto nos doentes com depressão da função. Nestes doentes com FE preservada, a AVA_{proj} foi superior ao GM e AVA no pico de *stress* tanto na identificação de uma EAo verdadeira como para prever o prognóstico dos doentes. Aproximadamente 30% destes doentes têm uma pseudo-estenose, o que é consistente com o que tem sido reportado em doentes com EAo BF-BG clássica. No entanto, a relação risco-benefício da ecocardiografia de *stress* neste contexto necessita de ser melhor estabelecida em estudos com maior número de doentes antes de poder ser defendida para utilização de rotina clínica (M.-A. Clavel et al., 2013).

A ecocardiografia de sobrecarga com dobutamina (doentes sintomáticos) ou a ecocardiografia de sobrecarga com exercício (doentes assintomáticos ou com sintomas equívocos) podem também ser úteis para confirmar a presença de EAo grave em doentes com BF-BG paradoxal ou naqueles com EAo de fluxo normal e baixo gradiente. No entanto, uma proporção importante de doentes com EAo BF-BG paradoxal tem ventrículos esquerdos pequenos e espessos com fisiologia restritiva, o que pode impedir um aumento significativo do fluxo durante o *stress* com dobutamina e pode levar a efeitos secundários importantes (obstrução dinâmica no TSVE, hipotensão, etc.). Assim, a avaliação da morfologia da válvula por ecocardiografia transtorácica ou transesofágica e a quantificação da calcificação da válvula aórtica por TC podem ser a abordagem preferida para corroborar a gravidade da EAo nestes doentes (M.-A. Clavel et al., 2017).

Por outro lado, alguns autores tem demonstrado que possivelmente é importante ajustar os valores *cut-off* da AVA para classificação de estenose grave, uma vez que têm verificado que para valores de GM > 40 mmHg (velocidade máxima > 4,0 m/s), a área valvular correspondente foi cerca de 0,8 cm², assim como para áreas valvulares inferiores a 1,0 cm² corresponderam gradientes médios < 30 mmHg e velocidade máxima < 3,0 m/s (estenose moderada). Ou seja, com base na AVA, uma maior proporção de doentes é classificada como tendo estenose grave comparativamente com o GM e velocidade de pico de *stress*. Nesse sentido, ajustar o valor *cut-off* da AVA para 0,8 cm² poderia ser mais apropriado e

assim colmatar algumas das incongruências verificadas entre os critérios usados (Flachskampf, 2008; Minners et al., 2010; Zoghbi, 2011).

4.5 Limitações do estudo

Uma das limitações deste estudo é o número reduzido de doentes das amostras e a incerteza sobre a sobreposição dos mesmos nos vários estudos analisados, uma vez que apesar de usarem um número da amostra diferente, utilizaram na sua maioria, doentes da mesma base de dados. Embora tenham sido estudos realizados ao longo de vários anos e a base de dados ter modificado e aumentado ao longo do tempo, não é possível garantir que alguns dos dados não sejam repetidos.

A heterogeneidade das características clínicas dos doentes também deve ser tida em consideração como condicionante.

A natureza observacional desta revisão sistemática também pode ser considerada como limitação.

Além disso, também se deve referir o número reduzido de estudos publicados sobre o tema em que compare o diagnóstico por ESD e o diagnóstico final por cirurgia. Além disso, esta comparação é realizada entre um método quantitativo e uma avaliação qualitativa, o que pode condicionar uma maior variabilidade inter-observador no momento da classificação morfológica e funcional da válvula pelo cirurgião.

No entanto, apesar destas limitações é importante salientar que esta revisão permite reunir informação de relevo que poderá ajudar a delinear estudos futuros.

5. Conclusão

A EAo LF-LG figura uma apresentação complexa e heterogénea da população com EAo grave. Identificar estes doentes é desafiante. Os nossos resultados demonstram que o cálculo da AVA_{proj} para uma taxa de fluxo transvalvular normalizada tem elevada sensibilidade e prediz melhor a gravidade da estenose aórtica comparativamente com os outros índices ecocardiográficos tradicionais de *stress* com dobutamina, identificando cerca de 9 em cada 10 estenoses aórticas verdadeiras.

Além disso, a AVA_{proj} é simples de calcular, facilitando assim o seu uso na prática clínica, contribuindo para um diagnóstico mais rápido e eficaz e consequentemente, a sua orientação terapêutica, podendo em muitos casos evitar mais exames por outros métodos de diagnóstico e o atraso no diagnóstico e respetivo tratamento.

Embora os resultados sejam positivos quanto à precisão do cálculo da área projetada, seria importante desenvolverem-se mais estudos com amostras maiores, de forma a esclarecer possíveis discrepâncias, dada a heterogeneidade clínica dos pacientes.

Bibliografia

- Alberg, A. J., Park, J. W., Hager, B. W., Brock, M. V., & Diener-West, M. (2004). The Use of “Overall Accuracy” to Evaluate the Validity of Screening or Diagnostic Tests. In *J GEN INTERN MED* (Vol. 19).
- Annabi, M. S., Touboul, E., Dahou, A., Burwash, I. G., Bergler-Klein, J., Enriquez-Sarano, M., Orwat, S., Baumgartner, H., Mascherbauer, J., Mundigler, G., Cavalcante, J. L., Larose, É., Pibarot, P., & Clavel, M. A. (2018). Dobutamine Stress Echocardiography for Management of Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(5), 475–485. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.052>
- Banovic, M., Putnik, S., Penicka, M., Doros, G., Deja, M. A., Kockova, R., Kotrc, M., Glaveckaite, S., Gasparovic, H., Pavlovic, N., Velicki, L., Salizzoni, S., Wojakowski, W., Van Camp, G., Nikolic, S. D., Iung, B., & Bartunek, J. (2022). Aortic Valve Replacement Versus Conservative Treatment in Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: The AVATAR Trial. *Circulation*, 145(9), 648–658. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057639>
- Baumgartner, H., Falk, V., Bax, J. J., De Bonis, M., Hamm, C., Holm, P. J., Iung, B., Lancellotti, P., Lansac, E., Muñoz, D. R., Rosenhek, R., Sjögren, J., Tornos Mas, P., Vahanian, A., Walther, T., Wendler, O., Windecker, S., Zamorano, J. L., Roffi, M., ... Brecker, S. J. D. (2017). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*, 38(36), 2739–2786. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>
- Baumgartner, H., Hung, J., Bermejo, J., Chambers, J. B., Edvardsen, T., Goldstein, S., Lancellotti, P., Lefevre, M., Miller, F., & Otto, C. M. (2017). Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: A focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 18(3), 254–275. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew335>
- Bing, R., Everett, R. J., Tuck, C., Semple, S., Lewis, S., Harkess, R., Mills, N. L., Treibel, T. A., Prasad, S., Greenwood, J. P., McCann, G. P., Newby, D. E., & Dweck, M. R. (2019). Rationale and design of the randomized, controlled Early Valve Replacement Guided

- by Biomarkers of Left Ventricular Decompensation in Asymptomatic Patients with Severe Aortic Stenosis (EVOLVED) trial. *American Heart Journal*, 212, 91–100.
<https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.02.018>
- Blais, C., Burwash, I. G., Mundigler, G., Dumesnil, J. G., Loho, N., Rader, F., Baumgartner, H., Beanlands, R. S., Chayer, B., Kadem, L., Garcia, D., Durand, L. G., & Pibarot, P. (2006). 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*, 113(5), 711–721.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.557678>
- Camm, A. J., Luscher, T., Maurer, G., & Serruys, P. (2018). The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine (3rd edn). In *ESC CardioMed*. Oxford University Press.
<https://doi.org/10.1093/med/9780198784906.001.0001>
- Carolina, M., & Guimarães, S. (1985). EXAMES DE LABORATÓRIO: SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE, VALOR PREDITIVO POSITIVO. In *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* (Vol. 18, Issue 2).
- Clavel, M. A., Burwash, I. G., Mundigler, G., Dumesnil, J. G., Baumgartner, H., Bergler-Klein, J., Sénéchal, M., Mathieu, P., Couture, C., Beanlands, R., & Pibarot, P. (2010). Validation of Conventional and Simplified Methods to Calculate Projected Valve Area at Normal Flow Rate in Patients With Low Flow, Low Gradient Aortic Stenosis: The Multicenter TOPAS (True or Pseudo Severe Aortic Stenosis) Study. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 23(4), 380–386.
<https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.02.002>
- Clavel, M.-A., Burwash, I. G., & Pibarot, P. (2017). *Cardiac Imaging for Assessing Low-Gradient Severe Aortic Stenosis*.
- Clavel, M.-A., Ennezat, P. V., Maréchaux, S., Dumesnil, J. G., Capoulade, R., Hachicha, Z., Mathieu, P., Bellouin, A., Bergeron, S., Meimoun, P., Arsenault, M., Le Tourneau, T., Pasquet, A., Couture, C., & Pibarot, P. (2013). *Stress Echocardiography to Assess Stenosis Severity and Predict Outcome in Patients With Paradoxical Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis and Preserved LVEF*.
- Cueff, C., Serfaty, J. M., Cimadevilla, C., Laissy, J. P., Himbert, D., Tubach, F., Duval, X., Iung, B., Enriquez-Sarano, M., Vahanian, A., & Messika-Zeitoun, D. (2011). Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: Correlation with

- haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. *Heart*, 97(9), 721–726. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.198853>
- Dahou, A., & Pibarot, P. (2015). *Low-Flow Low-Gradient Aortic Stenosis: When is it Severe?* <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2015/12/08/09/53/low-flow-low-gradient-aortic-stenosis-when-is-it-severe>
- Ferreira, J. S. S. M., Moreira, N., Ferreira, R., Mendes, S., Martins, R., Ferreira, M. J., & Pego, M. (2018). An alternative method to calculate simplified projected aortic valve area at normal flow rate. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 110(2), 132–139. <https://doi.org/10.5935/abc.20180018>
- Flachskampf, F. A. (2008). Severe aortic stenosis with low gradient and apparently preserved left ventricular systolic function - Under-recognized or overdiagnosed? In *European Heart Journal* (Vol. 29, Issue 8, pp. 966–968). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn080>
- Fougères, E., Tribouilloy, C., Monchi, M., Petit-Eisenmann, H., Baleynaud, S., Pasquet, A., Chauvel, C., Metz, D., Adams, C., Rusinaru, D., Guéret, P., & Monin, J. L. (2012). Outcomes of pseudo-severe aortic stenosis under conservative treatment. *European Heart Journal*, 33(19), 2426–2433. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs176>
- Kang, D.-H., Park, S.-J., Lee, S.-A., Lee, S., Kim, D.-H., Kim, H.-K., Yun, S.-C., Hong, G.-R., Song, J.-M., Chung, C.-H., Song, J.-K., Lee, J.-W., & Park, S.-W. (2020). Early Surgery or Conservative Care for Asymptomatic Aortic Stenosis. *New England Journal of Medicine*, 382(2), 111–119. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1912846>
- Kwon, S., & Gopal, A. (2019). *Hemodynamic Classifications of Aortic Stenosis and Relevance to Prognosis*. www.intechopen.com
- Langlotz, C. P. (2003). Fundamental measures of diagnostic examination performance: Usefulness for clinical decision making and research. In *Radiology* (Vol. 228, Issue 1, pp. 3–9). <https://doi.org/10.1148/radiol.2281011106>
- Manzo, R., Ilardi, F., Nappa, D., Mariani, A., Angellotti, D., Immobile Molaro, M., Sgherzi, G., Castiello, D. S., Simonetti, F., Santoro, C., Canonico, M. E., Avvedimento, M., Piccolo, R., Franzone, A., & Esposito, G. (2023). Echocardiographic Evaluation of Aortic Stenosis: A Comprehensive Review. In *Diagnostics* (Vol. 13, Issue 15). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/diagnostics13152527>

- Minners, J., Allgeier, M., Gohlke-Baerwolf, C., Kienzle, R. P., Neumann, F. J., & Jander, N. (2010). Inconsistent grading of aortic valve stenosis by current guidelines: Haemodynamic studies in patients with apparently normal left ventricular function. *Heart*, 96(18), 1463–1468. <https://doi.org/10.1136/hrt.2009.181982>
- Nishimura, R. A., Grantham, J. A., Connolly, H. M., Schaff, H. V., Higano, S. T., & Holmes, D. R. (2002). Low-output, low-gradient aortic stenosis in patients with depressed left ventricular systolic function: The clinical utility of the dobutamine challenge in the catheterization laboratory. *Circulation*, 106(7), 809–813. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000025611.21140.34>
- Pibarot, P., & Dumesnil, J. G. (2012). Low-flow, low-gradient aortic stenosis with normal and depressed left ventricular ejection fraction. In *Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 60, Issue 19, pp. 1845–1853). Elsevier USA. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.06.051>
- Pibarot, P., & Dumesnil, J. G. (2014). Aortic stenosis suspected to be severe despite low gradients. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 7(3), 545–551. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.001375>
- Richardson, C., Gilbert, T., Aslam, S., Brookes, C. L., Singh, A., Newby, D. E., Dweck, M. R., Stewart, R. A. H., Myles, P. S., Briffa, T., Selvanayagam, J., Chow, C. K., Murphy, G. J., Akowuah, E. F., Lord, J., Barber, S., Paola, A. S. Di, McCann, G. P., & Hillis, G. S. (2024). Rationale and design of the early valve replacement in severe asymptomatic aortic stenosis trial. *American Heart Journal*, 275, 119–127. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2024.05.013>
- Sharma, N., Sachedina, A. K., & Kumar, S. (2023). Low-flow, Low-gradient Severe Aortic Stenosis: A Review. In *Heart International* (Vol. 17, Issue 1, pp. 8–12). Touch Medical Media. <https://doi.org/10.17925/HI.2023.17.1.8>
- Sverdlov, A., Ngo, D., Chapman, M., Ali, O., Chirkov, Y., & Horowitz, J. (2011). *Pathogenesis of aortic stenosis: not just a matter of wear and tear*. www.AJCD.us
- Vahanian, A., Beyersdorf, F., Praz, F., Milojevic, M., Baldus, S., Bauersachs, J., Capodanno, D., Conradi, L., De Bonis, M., De Paulis, R., Delgado, V., Freemantle, N., Gilard, M., Haugaa, K. H., Jeppsson, A., Jüni, P., Pierard, L., Prendergast, B. D., Sadaba, J. R., ... Zientara, A. (2022a). 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart

disease. *European Heart Journal*, 43(7), 561–632.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>

Vahanian, A., Beyersdorf, F., Praz, F., Milojevic, M., Baldus, S., Bauersachs, J., Capodanno, D., Conradi, L., De Bonis, M., De Paulis, R., Delgado, V., Freemantle, N., Gilard, M., Haugaa, K. H., Jeppsson, A., Jüni, P., Pierard, L., Prendergast, B. D., Sadaba, J. R., ... Zientara, A. (2022b). 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*, 43(7), 561–632.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>

Zoghbi, W. A. (2011). Low-gradient severe aortic stenosis with normal systolic function: Time to refine the guidelines? In *Circulation* (Vol. 123, Issue 8, pp. 838–840).
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015826>

Anexos

Tabela 3 – Caracterização dos pacientes operados e não-operados

	Blais, et al. (N=46)	Clavel e Ennezat, et al. (N=55)
Não-operados	23 (50%)	24 (44%)
Idade	76	64
Homens	16 (70%)	14 (58%)
Mulheres	7 (30%)	10 (42%)
ASC	1,78	1,82
NYHA classe II	7 (30%)	
NYHA classe III	10 (43%)	
Fumadores	3 (13%)	
Doença coronária 1 vaso	9 (39%)	
DC coronária 2 vasos	2 (9%)	
DC coronária 3 vasos	7 (30%)	
Hipertensão	19 (83%)	15 (63%)
Diabetes	7 (30%)	6 (25%)
Doença renal	7 (30%)	1 (4%)
Doença pulmonar crónica	8 (35%)	
Enfarte miocárdio prévio	17 (74%)	
História CABG	8 (35%)	
Sintomáticos		9 (38%)
Pressão arterial sistólica		132
Pressão arterial diastólica		76
Obesidade		7 (29%)
Dislipidémia		17 (71%)
Operados (substituição valvular)	23 (50%)	27 (49%)
Idade	68	66
Homens	17 (74%)	21 (78%)
Mulheres	6 (26%)	6 (22%)
ASC	1,88	1,85

NYHA classe II	8 (35%)	
NYHA classe III	15 (65%)	
Fumadores	3 (13%)	
Doença coronária 1 vaso	4 (17%)	
DC coronária 2 vasos	4 (17%)	
DC coronária 3 vasos	12 (52%)	
Hipertensão	13 (57%)	15 (56%)
Diabetes	9 (39%)	4 (15%)
Doença renal	5 (22%)	5 (19%)
Doença pulmonar crônica	8 (35%)	
Enfarte miocárdio prévio	13 (57%)	
História CABG	8 (35%)	
Sintomáticos		9 (33%)
Pressão arterial sistólica		145
Pressão arterial diastólica		81
Obesidade		7 (26%)
Dislipidemia		15 (56%)

Tabela 4 – Caracterização dos pacientes operados com estenose aórtica grave verdadeira e pseudo-estenose.

Blais, et al. (N=46)

Operados c/ pseudo-estenose	8 (17%)
Idade	66
Homens	5 (63%)
Mulheres	3 (38%)
ASC	1,78
NYHA classe II	2 (25%)
NYHA classe III	6 (75%)
Fumadores	1 (13%)
Doença coronária 1 vaso	1 (13%)

DC coronária 2 vasos	2 (25%)
DC coronária 3 vasos	2 (25%)
Hipertensão	4 (50%)
Diabetes	1 (13%)
Doença renal	2 (25%)
Doença pulmonar crónica	3 (38%)
Enfarte miocárdio prévio	3 (38%)
História CABG	2 (25%)
Operados c/ estenose verdadeira	15 (33%)
Idade	69
Homens	12 (80%)
Mulheres	3 (20%)
ASC	1,94
NYHA classe II	6 (40%)
NYHA classe III	9 (60%)
Fumadores	2 (13%)
Doença coronária 1 vaso	3 (20%)
DC coronária 2 vasos	2 (13%)
DC coronária 3 vasos	10 (67%)
Hipertensão	9 (60%)
Diabetes	8 (53%)
Doença renal	3 (20%)
Doença pulmonar crónica	5 (33%)
Enfarte miocárdio prévio	10 (67%)
História CABG	6 (40%)