

INVESTIGAÇÃO ORIGINAL

Ecocardiograma sob Estresse Farmacológico com Dobutamina para o Manejo da Estenose Aórtica de Baixo Fluxo e Baixo Gradiente

Mohamed-Salah Annabi, MD,^a Eden Touboul, PHARM.D,^a Abdellaziz Dahou, MD, PH.D,^a Ian G. Burwash, MD,^b Jutta Bergler-Klein, MD,^c Maurice Enriquez-Sarano, MD,^d Stefan Orwat, MD,^e Helmut Baumgartner, MD,^e Julia Mascherbauer, MD,^c Gerald Mundigler, MD,^c João L. Cavalcante, MD,^f Éric Larose, MD, MSc,^a Philippe Pibarot, DVM, PH.D,^a Marie-Annick Clavel, DVM, PH.D.^{a,d}

RESUMO

FUNDAMENTO De acordo com as diretrizes do American College of Cardiology/American Heart Association, os doentes com Baixo Fluxo e Baixo Gradiente trans-aórtico apresentam uma estenose verdadeiramente grave quando o ecocardiograma sob estresse farmacológico com dobutamina (EED) revela um gradiente médio (GM) ≥ 40 mmHg, e uma área valvular aórtica (AVA) ≤ 1 cm² no pico do estresse. No entanto, esses critérios não foram previamente validados.

OBJETIVOS Este estudo avaliou o valor desses critérios no diagnóstico de EA verdadeiramente grave, bem como na predição da mortalidade destes doentes.

MÉTODOS Cento e oitenta e seis pacientes com EA de BF-BG e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) baixa foram recrutados prospectivamente e submetidos a EED, com medição do GM, da AVA e da AVA projetada (AVA_{proj}), a qual representa uma estimativa da AVA sob um débito cardíaco normal padronizado. Em 54 dos doentes a gravidade da EA foi corroborada por avaliação macroscópica da válvula no momento da cirurgia de substituição valvular, em 25 dos doentes através de tomografia computadorizada e em 8 dos doentes por ambos os métodos. De acordo com estas avaliações, 50 (57%) dos 87 pacientes nesta coorte apresentavam estenose aórtica verdadeiramente grave.

RESULTADOS O GM em pico de estresse ≥ 40 mmHg, a AVA em pico de estresse ≤ 1 cm² e a combinação de ambos identificou corretamente EA grave em 48%, 60% e 47% dos pacientes, respectivamente. Contudo, a AVA_{proj} ≤ 1 cm² revelou-se um melhor marcador do que todos os anteriores ($p < 0,007$), registrando 70% de classificações corretas. Dentre os 88 doentes tratados de forma conservadora (47% da coorte), 52 morreram num prazo de $2,8 \pm 2,5$ anos. Após ajuste para a idade, sexo, capacidade funcional, insuficiência renal crônica e FEVE em pico de estresse, o GM e a AVA em pico de estresse não foram preditores da mortalidade neste sub-grupo. Em oposição, a AVA_{proj} ≤ 1 cm² foi um forte preditor da mortalidade dos doentes sob tratamento médico (*hazard ratio*: 3,65; $p = 0,0003$).

CONCLUSÕES Na avaliação por EED dos doentes com EA BF-BG e FEVE baixa, os critérios GM ≥ 40 mmHg em pico de estresse ou o composto de GM ≥ 40 mmHg e AVA ≤ 1 cm² em pico de estresse, propostos nas diretrizes para identificar EA verdadeiramente grave e recomendar substituição valvular, têm efectivamente um valor limitado para prever a gravidade e o prognóstico desta patologia. Em oposição, a AVA_{proj} permite distinguir melhor a EA verdadeiramente grave da EA pseudograve, estando fortemente associada à mortalidade nos dos doentes submetidos a tratamento conservador. (Multicenter Prospective Study of Low-Flow Low-Gradient Aortic Stenosis [TOPAS]; NCT01835028) (J Am Coll Cardiol 2018;71:475–85)

© 2018 pela American College of Cardiology Foundation.



Ouçá o áudio do sumário deste manuscrito pelo editor-chefe do JACC, Dr. Valentin Fuster.



Do ^aInstitut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie, Université Laval, Québec, Canada; ^bUniversity of Ottawa Heart Institute, Ottawa, Ontario, Canada; ^cDepartment of Internal Medicine II, Division of Cardiology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ^dDepartment of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota; ^eDivision of Adult Congenital and Valvular Heart Disease, Department of Cardiovascular Medicine, University Hospital Muenster, Muenster, Germany; e da ^fDivision of Cardiology, Department of Medicine, Pittsburgh Heart, Lung, Blood, and Vascular Medicine Institute, University of Pittsburgh/UPMC, Pittsburgh, Pennsylvania. Este trabalho foi financiado por uma bolsa (# MOP-57445 para TOPAS-II e # MOP-126072 e

Embora os pacientes com fração de ejeção ventricular esquerda diminuída (FEVE $\leq 50\%$) com estenose aórtica (EA) de baixo fluxo e baixo gradiente (BF-BG) representem apenas 5% a 10% da população de pacientes com EA, estes constituem um subgrupo altamente desafiador no que diz respeito à avaliação da gravidade da EA e na decisão terapêutica (1). Na presença de um estado de BF, o gradiente de pressão transvalvar médio (GM) pode subestimar a gravidade da estenose, pela dependência de fluxo, ao passo que a área valvar aórtica (AVA) pode superestimar a gravidade da estenose, pela abertura incompleta do orifício valvar ou pelas forças de abertura reduzidas (EA pseudograve [EAPG]). Assim, em repouso, o paciente apresenta-se muitas vezes com gradientes discordantes da gravidade da EA, em que a AVA é $< 1,0 \text{ cm}^2$, sugerindo EA grave, mas o GM é $< 40 \text{ mmHg}$, sugerindo EA não grave. Essa entidade é classificada como “EA BF-BG clássica” nas atuais diretrizes valvares do American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) (1), definida por AVA $\leq 1,0 \text{ cm}^2$, GM $< 40 \text{ mmHg}$ e FEVE $< 50\%$. O ecocardiograma sob estresse com dobutamina (EED) demonstrou ser útil na resolução da discordância entre os gradientes observados nesses pacientes, uma vez que consegue identificar a presença de EA verdadeiramente grave (EAVG) (2). Nas diretrizes valvares da ACC/AHA (1), esses pacientes são considerados como tendo EAVG e logo apresentam uma indicação para substituição valvar aórtica (SVA) (recomendação Classe IIa) se o GM for $\geq 40 \text{ mmHg}$ com uma AVA $\leq 1,0 \text{ cm}^2$ na EED (1). No entanto, esses critérios por EED para diferenciar a gravidade da EA em EA BF-BG com FEVE diminuída não foram bem validados.

O objetivo deste estudo foi avaliar a utilidade do GM e da AVA nos critérios EED propostos nas diretrizes, para prever a gravidade da estenose e o resultado dos pacientes com EA BF-BG com FEVE diminuída.

MÉTODOS

POPULAÇÃO. Um total de 186 pacientes foram recrutados prospectivamente no estudo TOPAS (*Multicenter Prospective Study of Low-Flow Low-Gradient Aortic Stenosis*). O desenho e os métodos desse estudo prospectivo observacional multicêntrico já foram descritos previamente (3-5). Os pacientes eram incluídos no estudo TOPAS se apresentassem um GM $< 40 \text{ mmHg}$,

AVA indexada $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ e FEVE $\leq 40\%$ no ecocardiograma em repouso. Os pacientes eram excluídos se apresentassem uma gravidade superior a insuficiência aórtica leve, insuficiência mitral moderada ou estenose mitral leve, avaliada por abordagens integrativas multiparamétricas, recomendadas nas diretrizes atuais de insuficiência de válvula nativa e estenose (6-8). Este estudo foi aprovado pelos respectivos comitês de revisão institucional dos centros participantes e pelos pacientes, que forneceram o respectivo consentimento informado. Na entrada do estudo, todos os pacientes foram submetidos a ecocardiograma em repouso e sob estresse com dobutamina. Um subconjunto de pacientes (aqueles recrutados após 2009) foi submetido a tomografia computadorizada multidetector (TCMD) para a quantificação da calcificação valvar aórtica. Os dados clínicos recolhidos incluíram a idade, o sexo, a área de superfície corporal, o índice de atividade de Duke, a existência de hipertensão (pacientes que estavam sendo submetidos a terapia anti-hipertensiva ou que apresentavam hipertensão conhecida mas não tratada [pressão arterial $\geq 140/90 \text{ mmHg}$]), diabetes, insuficiência renal, hiperlipidemia, doença arterial coronariana (história de infarto do miocárdio ou estenose arterial coronária $\geq 50\%$ na angiografia coronária), insuficiência cardíaca congestiva, edema pulmonar agudo e doença pulmonar obstrutiva crônica. A decisão do tratamento (SVA ou terapia médica) foi deixada para o médico responsável pelo tratamento, que estaria “cego” sobre o valor da AVA projetada e do grau de calcificação valvar aórtica, mas não sobre os parâmetros-padrão em repouso e no EED da gravidade da EA (AVA e GM em repouso e sob estresse). Os pacientes foram acompanhados de acordo com o protocolo, anualmente, ao longo de cinco anos.

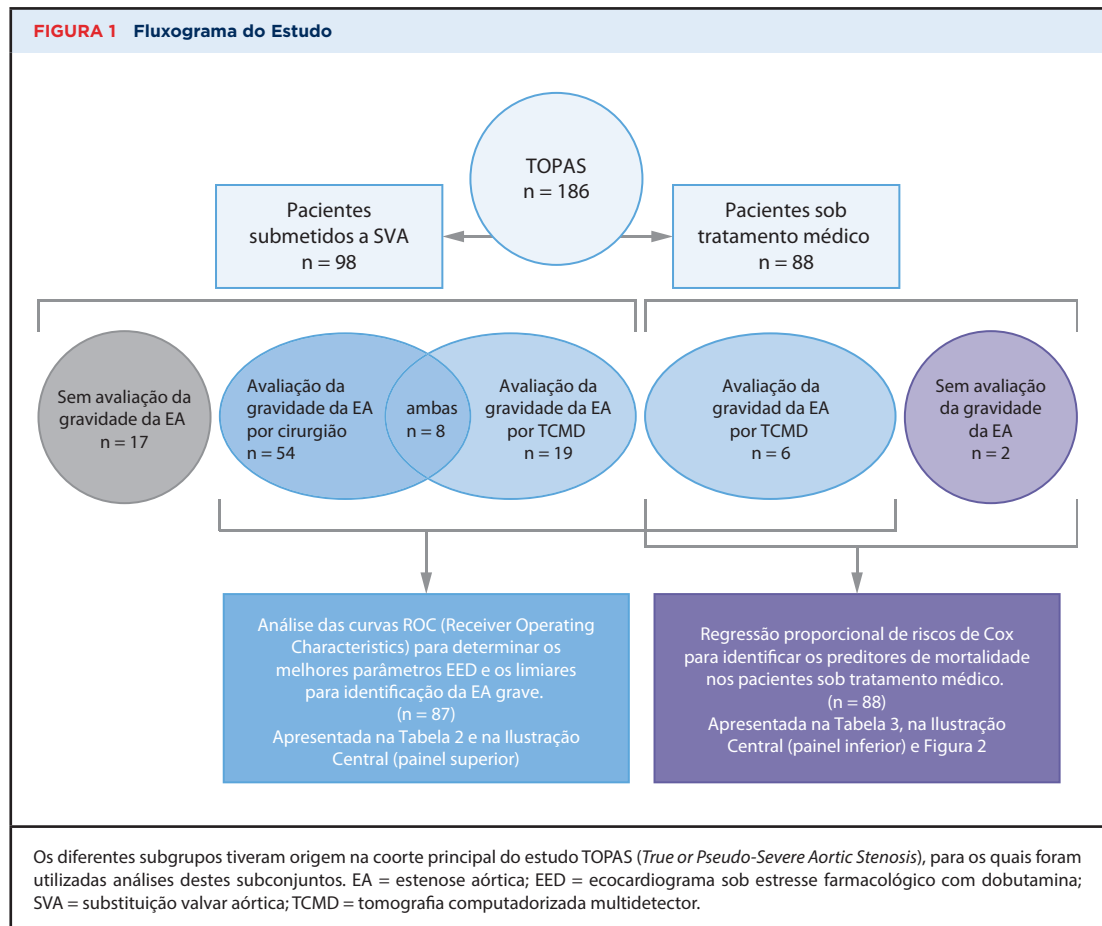
ECOCARDIOGRAMA COM DOPPLER. Os ecocardiogramas com Doppler em repouso e os EED foram realizados utilizando um sistema de ultrassons disponível comercialmente. O protocolo de infusão de dobutamina consistiu em etapas de 8 minutos, com aumentos de 2,5 a 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, até uma dose máxima de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (3). As dimensões do VE foram medidas em repouso, de acordo com as recomendações da *American Society of*

ACRÔNIMOS E ABREVIATURAS

| |
|---|
| ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association |
| AVA = área valvar aórtica |
| AVA _{proj} = AVA projetada |
| BF-BG = baixo fluxo, baixo gradiente |
| EA = estenose aórtica |
| EAPG = EA pseudograve |
| EAVG = EA verdadeiramente grave |
| EED = ecocardiograma sob estresse com dobutamina |
| FEVE = fração de ejeção do VE |
| GM = gradiente médio |
| Q = taxa de fluxo transvalvar |
| SVA = substituição valvar aórtica |
| TCMD = tomografia computadorizada multidetector |
| VE = ventrículo esquerdo/ventricular esquerdo |

FDN-143225 para TOPAS-III) do Canadian Institutes of Health Research, Ottawa, Canadá. O Dr. Dahou foi financiado por uma bolsa da “L’Agence de la santé et des services sociaux de la Capitale nationale-ADLSSS”, Quebec, Quebec, Canadá. O Dr. Pibarot detém a Cátedra de Investigação do Canadá em Doenças Valvares Cardíacas, no Canadian Institutes of Health Research, tendo recebido financiamento institucional para investigação da Edwards Lifesciences e da Medtronic. O Dr. Clavel detém uma bolsa junior de investigação do Fonds de Recherche du Québec-Santé (FRQS). O Dr. Dahou recebeu uma bolsa de investigação da Grant Edwards LLC. O Dr. Baumgartner recebeu financiamento para viagem da Edwards Lifesciences, Medtronic, Abbott e da Actelion; e recebeu honorários como palestrante da Edwards Lifesciences. O Dr. Cavalante recebeu uma bolsa de investigação da Medtronic. Todos os restantes autores relataram não ter relações relevantes a declarar com relação ao conteúdo deste artigo. Os Drs. Annabi e Touboul contribuíram de igual modo para este trabalho, sendo ambos primeiros autores deste artigo.

Manuscrito recebido em 9 de julho de 2017; manuscrito revisado recebido em 2 de novembro de 2017, aceito em 20 de novembro de 2017.



Echocardiography/European Association of Cardiovascular Imaging (8). O diâmetro do trato de saída VE foi medido em repouso e considerado constante durante o EED. As seguintes medições foram realizadas em repouso e em cada uma das etapas do EED: o volume de ejeção foi medido na via de saída VE; a taxa de fluxo transvalvar (Q) foi obtida dividindo o volume de ejeção pelo tempo de ejeção VE medido no envelope espectral da onda contínua Doppler do fluxo aórtico; a AVA foi calculada através da equação contínua; o GM foi obtido pela fórmula de Bernoulli; e a FEVE foi medida utilizando o método biplano de Simpson. Para todos estes parâmetros, foi realizada a média de três ciclos em um ritmo sinusal normal e cinco ciclos na presença de ritmo irregular. A AVA projetada (AVA_{Proj}) a uma taxa de fluxo transvalvar normal (250 mL/min) foi calculada utilizando a equação (9):

$$AVA_{Proj} = AVA_{Rep} + \frac{AVA_{Pico} - AVA_{Rep}}{Q_{Pico} - Q_{Rep}} \times (250 - Q_{Rep})$$

onde a AVA_{Rep} e a AVA_{Pico} são a AVA em repouso e em pico de estresse, e o Q_{Rep} e o Q_{Pico} são o Q em repouso e em pico de estresse, respectivamente. Para ser consistente com os critérios das diretrizes, os valores de pico em estresse foram obtidos no momento em que o GM

foi máximo durante o EED, que não corresponderam necessariamente à última etapa com uma dose de dobutamina máxima. De igual modo, a AVA_{Pico} e o Q_{Pico} foram os valores de AVA e Q_{Pico} concomitantes ao GM_{Pico} .

AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE DA EA. A gravidade da EA foi avaliada em 87 pacientes por um de dois métodos: 1) avaliação macroscópica da válvula pelo cirurgião cardíaco no momento da SVA; ou 2) quantificação da calcificação valvar aórtica por TCMD. Para a avaliação macroscópica, o cirurgião inspecionou visualmente a válvula no momento da SVA, classificando a gravidade da estenose valvar em não significativa, leve, moderada ou grave, utilizando um método-padrão descrito em publicações prévias (3,9). Em resumo, cada folheto valvar foi classificado quando à rigidez (pontuação de 0 a 3, sendo 0 inteiramente flexível) e grau de calcificação (pontuação de 0 a 3, sendo 0 não calcificação). As pontuações de rigidez e de calcificação foram somadas e divididas pelo número de folhetos, dando uma pontuação média para cada folheto. Entre os 62 participantes avaliados visualmente pelo cirurgião, 36 válvulas foram descritas como EAVG (EA classificada como grave), ao passo que 26 válvulas foram consideradas EAPG (EA classificada como moderada ou menos) (**Figura 1**).

Em 33 pacientes, a gravidade da EA foi confirmada pela quantificação do grau de calcificação da válvula aórtica por TCMD (**Figura 1**). A presença de EAVG foi considerada quando a carga de cálcio na válvula aórtica era >1.200 unidades Agatston (UA) nas mulheres e >2.000 UA nos homens, tal como validado previamente (10,11). Dos 33 pacientes nos quais este método foi utilizado, 19 (58%) apresentavam EAVG de acordo com a avaliação TCMD. Nos oito pacientes com ambas as avaliações, cirúrgica e através do grau de calcificação valvar aórtica, ocorreu uma concordância em 88% (sete ou oito pacientes) na classificação da gravidade da estenose (**Figura 1**).

ANÁLISE ESTATÍSTICA. A **Figura 1** descreve os subgrupos que foram utilizados para cada análise. Os resultados são expressos como médias ± DP, a menos que especificado de outra forma. Foi realizada uma regressão logística simples para determinar as correlações entre a avaliação da gravidade da EA e o AVA_{Pico} , o GM_{Pico} e a AVA_{Proj} . Utilizaram-se curvas ROC (*receiver-operating characteristic*) para determinar a área sob a curva, a sensibilidade, a especificidade, os valores preditivos positivos e negativos e a percentagem de classificação correta para estas variáveis, utilizando diferentes valores de corte. Tendo em conta estudos anteriores, que reportavam que as estimativas da AVA_{Proj} poderiam não ser confiáveis quando o aumento da percentagem da taxa de fluxo fosse <15% (3,9), neste estudo excluímos esses pacientes da análise ROC.

A precisão na predição da mortalidade foi determinada para os pontos de corte propostos nas diretrizes ACC/AHA para a AVA_{Pico} , para o GM_{Pico} e para a $AVA_{Proj} \leq 1 \text{ cm}^2$ utilizando as curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier e o modelo de riscos proporcionais de Cox. As correspondentes curvas obtidas foram ajustadas para a idade, sexo, capacidade funcional (documentada pelo índice de atividade de Duke), insuficiência renal e FEVE_{Pico} (FEVE no pico de estresse farmacológico com dobutamina) nos pacientes que receberam tratamento médico.

Foram utilizados os códigos de programa baixados online do NRI (*net reclassification index*) utilizando o NRI livre de categoria e o IDI (*integrated discrimination agreement*) para determinar o valor preditivo incremental da $AVA_{Proj} \leq 1 \text{ cm}^2$, além dos parâmetros das diretrizes (AVA_{Pico} e GM_{Pico}), de modo a predizer a mortalidade em um ano nos pacientes sob tratamento médico. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. As análises estatísticas foram realizadas com os programas JMP versão 13.0.0 (SAS Institute Inc., Cary, Carolina do Norte, 1989-2007) e STATA versão 11 (StataCorp, College Station, Texas).

RESULTADOS

POPULAÇÃO DE ESTUDO. A população em estudo apresentava uma média de idade de 73 ± 10 anos, com uma maior proporção de homens (78%) (**Tabela 1**). Existia elevada prevalência de comorbidades, designadamente diabetes (41%), hipertensão (68%), doença arterial coronariana (76%) e infarto agudo do miocár-

TABELA 1 Características de Base da População e dos Subgrupos de Pacientes

| | Coorte Inteira (n = 186) | Pacientes Sob Tratamento Médico (n = 88) (47%) | Pacientes Submetidos a Avaliação da Gravidade da EA (n = 87) |
|--|-----------------------------|--|--|
| Informação clínica | | | |
| Idade, anos | 73 ± 10 | 73 ± 10 | 72 ± 11 |
| Sexo masculino | 145 (78) | 69 (78) | 68 (78) |
| Diabetes | 75 (41) | 30 (35) | 39 (45) |
| Insuficiência renal | 56 (30) | 25 (28) | 28 (32) |
| Hipertensão | 126 (68) | 59 (68) | 61 (70) |
| Hiperlipidemia | 125 (68) | 56 (64) | 61 (70) |
| Doença pulmonar obstrutiva crónica | 53 (29) | 21 (24) | 27 (31) |
| Doença arterial coronariana | 140 (76) | 65 (76) | 61 (70) |
| IM prévio | 100 (55) | 55 (64) | 38 (44) |
| Índice de atividade de Duke | 21 ± 15 | 24 ± 16 | 17 ± 14 |
| Classe funcional NYHA ≥III | 97 (52) | 36 (40) | 46 (52) |
| Fibrilação/flutter atrial | 25 (13) | 7 (8) | 19 (22) |
| Informação ecocardiográfica em repouso | | | |
| Diâmetro VE, mm | 61 ± 8 | 62 ± 10 | 59 ± 7 |
| Gradiente médio, mmHg | 23 ± 8 | 20 ± 8 | 25 ± 8 |
| Área valvar aórtica, cm ² | 0,88 ± 0,22 | 0,94 ± 0,25 | 0,83 ± 0,19 |
| Volume de ejeção, mL | 58 ± 17 | 58 ± 18 | 57 ± 15 |
| Taxa de fluxo transvalvar, mL/s | 190 ± 49 | 189 ± 55 | 191 ± 43 |
| Fração de ejeção VE, % | 28 ± 8 | 28 ± 9 | 27 ± 8 |
| Reserva de fluxo VE, % | 83 (44) | 40 (45) | 38 (43) |
| Aumento no $Q_{médio} \geq 15\%$ | 164 (88) | 80 (90) | 75 (85) |
| Informação ecocardiográfica em pico | | | |
| Gradiente médio, mmHg | 32 ± 12 | 27 ± 10 | 37 ± 11 |
| Área valvar aórtica, cm ² | 1,04 ± 0,27 | 1,11 ± 0,28 | 0,97 ± 0,24 |
| Volume de ejeção, mL | 68 ± 20 | 68 ± 20 | 68 ± 22 |
| Taxa de fluxo transvalvar, mL/s | 278 ± 80 | 274 ± 84 | 279 ± 78 |
| Fração de ejeção VE, % | 36 ± 10 | 35 ± 11 | 36 ± 10 |
| Área valvar aórtica projetada, cm ² | 1,01 ± 0,21 | 1,09 ± 0,23 | 0,93 ± 0,20 |
| Intervenção valvar aórtica | | | |
| SVA cirúrgica | 71 (38) | — | 61 (70) |
| SVA transcaterter | 27 (15) | — | 20 (23) |
| Os valores são médias ± DP ou n (%). | | | |
| NYHA = New York Heart Association; SVA = substituição valvar aórtica; VE = ventricular esquerda. | | | |

dio prévio (55%) (**Tabela 1**). A FEVE foi de $28 \pm 8\%$, o Q_{Rep} de $190 \pm 49 \text{ mL/s}$, o GM_{Rep} foi de $23 \pm 8 \text{ mmHg}$ e a AVA_{Rep} foi de $0,88 \pm 0,22 \text{ cm}^2$. Com a realização de EED, a taxa de fluxo transvalvar média e os parâmetros hemodinâmicos da gravidade da EA aumentaram significativamente (**Tabela 1**). No entanto, 26% dos pacientes apresentavam um $Q_{Pico} < 220 \text{ mL/s}$ e, como tal, não alcançaram as taxas de fluxo normais apesar do estresse farmacológico com dobutamina. Em contraste, 32% alcançaram uma taxa de fluxo supranormal (>300 mL/s) durante o EED, ao passo que apenas 42% tiveram um

TABELA 2 Análises da Curva ROC (Receiver-Operating Characteristic) e Porcentagem de Classificação Correta para os Parâmetros EED e Critérios Utilizados para Identificar EAVG no Subgrupo de 87 Pacientes com Avaliação Independente do Fluxo da Gravidade da EA

| | AUC | Ponto de Corte | Sensibilidade | Especificidade | VPP (%) | VPN (%) | % Classificação Correta |
|--|------------------------|---------------------------------------|---------------|----------------|-----------|-----------|-------------------------|
| | | | (%) | (%) | | | |
| AVA _{Pico} | 0,60; p = 0,07 | ≤1 cm ² | 63 | 56 | 66 | 58 | 60 |
| | | ≤1,2 cm ² | 84 | 21 | 58 | 50 | 56 |
| GM _{Pico} | 0,58; p = 0,12 | ≥40 mmHg | 35 | 65 | 57 | 44 | 48 |
| | | ≥35 mmHg | 69 | 54 | 61 | 49 | 63 |
| | | ≥30 mmHg | 78 | 37 | 61 | 56 | 60 |
| GM _{Pico} ≥40 mmHg e AVA _{Pico} ≤1 cm ² | N/A | N/A | 22 | 81 | 61 | 42 | 47 |
| AVA _{Proj} | 0,65; p = 0,01 | ≤1 cm ² | 86 | 47 | 68 | 72 | 70 |
| | | ≤1,2 cm ² | 100 | 13 | 60 | 100 | 61 |
| AVA _{Proj} indexada | 0,70; p = 0,002 | ≤0,60 cm ² /m ² | 98 | 29 | 64 | 92 | 68 |
| | | ≤0,55 cm ² /m ² | 94 | 37 | 66 | 82 | 68 |

Texto em bold indica as variáveis encontradas que discriminam significativamente a estenose aórtica verdadeira da pseudoverdadeira.

AS = estenose aórtica; AUC = área sob a curva (*area under the curve*); AVA_{Pico} = área valvar aórtica no pico de estresse farmacológico com dobutamina; AVA_{Proj} = área valvar aórtica projetada à taxa de fluxo transvalvar normal (250 mL/s); EAVG = EA verdadeiramente grave; EED = ecocardiograma sob estresse farmacológico com dobutamina; GM_{Pico} = gradiente médio em pico de estresse farmacológico com dobutamina; VPN = valor preditivo negativo; VPP = valor preditivo positivo.

pico de taxa de fluxo dentro do intervalo normal (230 a 300 mL/s). Entre os 186 pacientes incluídos neste estudo, 98 (53%) foram submetidos a SVA, dos quais 71 (38%) por cirurgia de coração aberto-padrão e 27 (15%) por acesso transcaterter.

AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE DA EA. A AVA_{Proj} e a AVA_{Proj} indexada à área de superfície corporal foram significativamente menores nos pacientes com EAVG em relação aos pacientes com EAPG (0,88 ± 0,16 cm² versus 0,99 ± 0,23 cm²; p = 0,01 e 0,45 ± 0,07 cm²/m² versus 0,54 ± 0,14 cm²/m²; p = 0,0005, respectivamente), ao passo que a AVA_{Pico} e o GM_{Pico} não foram estatisticamente diferentes (0,93 ± 0,24 cm² versus 1,02 ± 0,23 cm²; p = 0,07 e 38,2 ± 10,3 mmHg versus 34,5 ± 11,8 mmHg; p = 0,12, respectivamente). O GM_{Pico} ≥40 mmHg apre-

sentou uma sensibilidade baixa de 35%, valor preditivo positivo de 57% e uma porcentagem mais baixa de classificação correta da gravidade da EA de 48% para a identificação da EAVG (Tabela 2). Diminuir o valor de corte do GM_{Pico} para 35 mmHg para identificar EAVG melhorou a sensibilidade (69%), o valor preditivo positivo (61%) e a porcentagem correta de classificação (63%). Um valor de corte de GM_{Pico} de 30 mmHg resultou em uma porcentagem correta de classificação de 60%. A AVA_{Pico} ≤1 cm² apresentou sensibilidade de 63%, valor preditivo positivo de 64% e uma porcentagem correta de classificação de 60%. A combinação de GM_{Pico} ≥40 mmHg e AVA_{Pico} ≤1 cm² apresentou uma porcentagem correta de classificação inferior (47%) quando comparada apenas com a AVA_{Pico} ≤1 cm². A AVA_{Proj} e a AVA_{Proj} indexada apresentaram a melhor área abaixo da

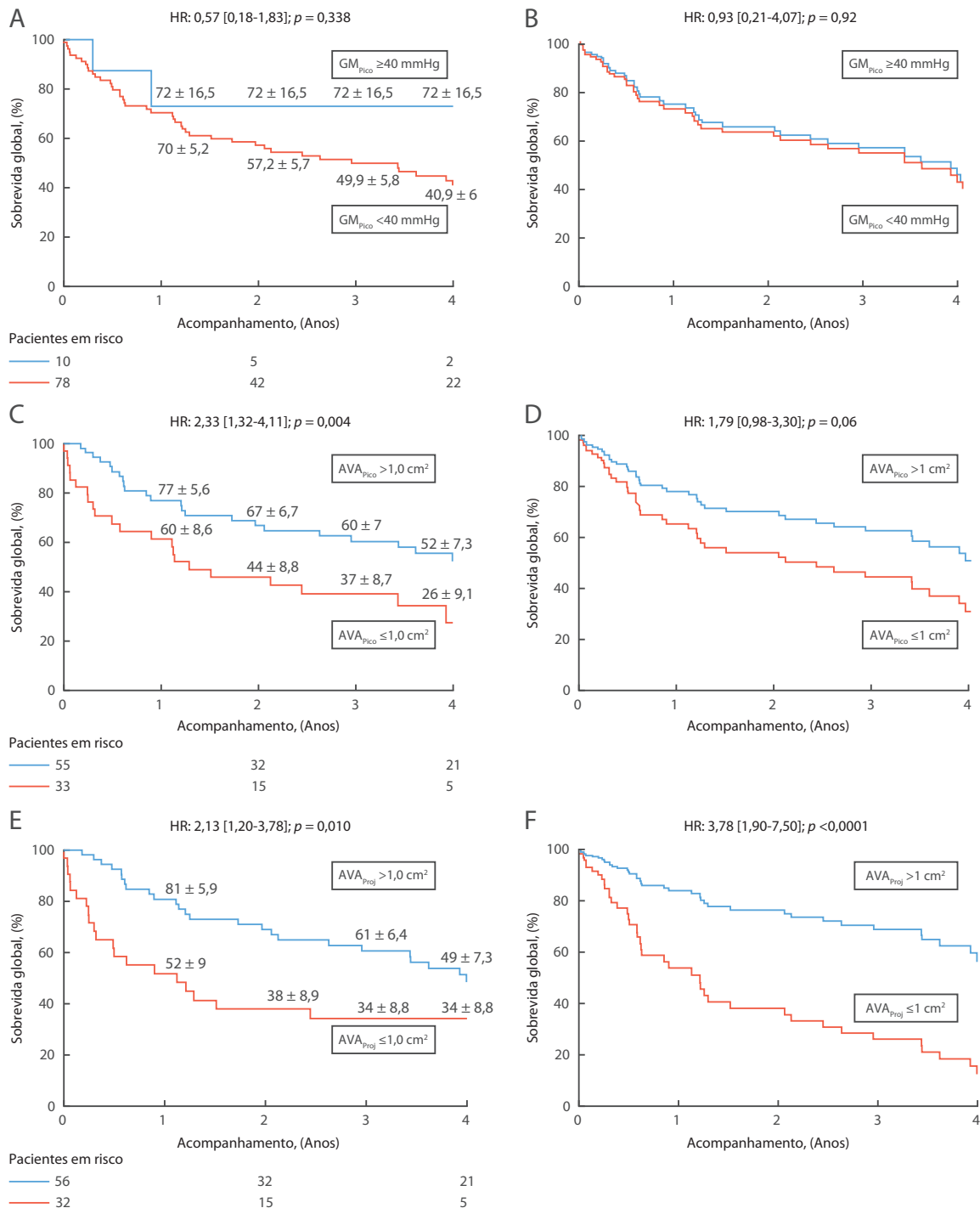
TABELA 3 HR não Ajustado e Ajustado (IC 95%) dos Parâmetros EED da Gravidade da EA para Prever a Mortalidade em 87 Pacientes sob Tratamento Médico

| | Incremento/Limiar | Análise univariável | | | Análise multivariável | | |
|------------------------------|--|---------------------|-----------|------------|-----------------------|-----------|------------|
| | | Não ajustada HR | IC 95% | Valor de p | Ajustada* HR | IC 95% | Valor de p |
| GM _{Pico} | 5 mmHg | 1,00 | 0,88-1,13 | 0,94 | 1,20 | 1,02-1,41 | 0,02 |
| | ≥40 mmHg versus <40 mmHg | 0,57 | 0,18-1,83 | 0,34 | 0,93 | 0,21-4,07 | 0,92 |
| AVA _{Pico} | -0,1 cm ² | 1,19 | 1,07-1,33 | 0,001 | 1,16 | 1,02-1,32 | 0,02 |
| | ≤1 cm ² versus >1 cm ² | 2,33 | 1,32-4,11 | 0,004 | 1,79 | 0,98-3,3 | 0,06 |
| | ≤1,2 cm ² versus >1,2 cm ² | 2,06 | 1,15-3,68 | 0,02 | 1,45 | 0,78-2,72 | 0,24 |
| AVA _{Proj} | -0,1 cm ² | 1,16 | 1,01-1,33 | 0,04 | 1,29 | 1,09-1,53 | 0,003 |
| | ≤1 cm ² versus >1 cm ² | 2,13 | 1,20-3,78 | 0,01 | 3,78 | 1,90-7,50 | <0,0001 |
| | ≤1,2 cm ² versus >1,2 cm ² | 1,30 | 0,72-2,37 | 0,38 | 2,96 | 1,50-5,82 | 0,002 |
| AVA _{Proj} indexada | -0,1 cm ² | 1,15 | 0,92-1,43 | 0,21 | 1,43 | 1,10-1,86 | 0,008 |
| | ≤0,55 cm ² /m ² versus >0,55 cm ² /m ² | 1,60 | 0,89-2,87 | 0,12 | 2,59 | 1,35-4,95 | 0,004 |

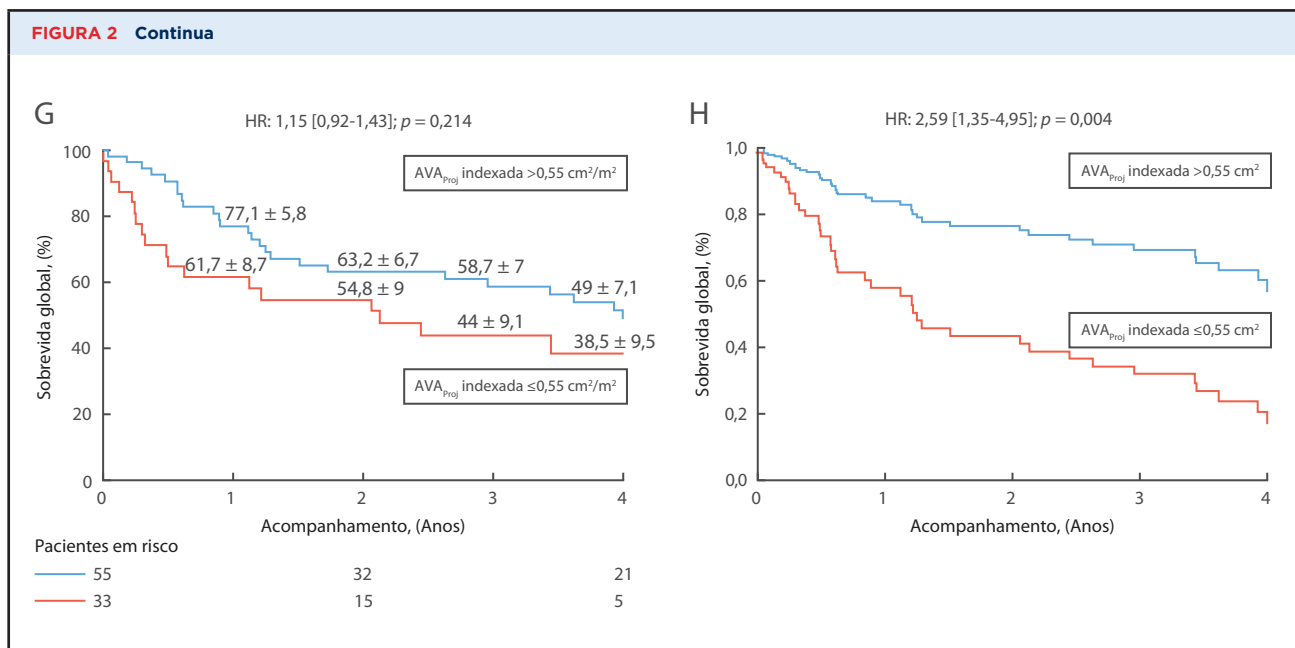
*Ajustada para a idade, sexo, capacidade funcional (índice de atividade de Duke), insuficiência renal e fração de ejeção ventricular esquerda no pico de estresse farmacológico com dobutamina.

HR = hazard ratio; IC = intervalo de confiança; outras abreviaturas como na Tabela 2.

FIGURA 2 Curvas de Sobrevivência de Kaplan-Meier e de Cox dos Pacientes Sob Tratamento Médico de acordo com as Variáveis EED da Gravidade da EA



A sobrevivência, de acordo com o gradiente médio EED ($GM_{PICO} < 40$ mmHg ou ≥ 40 mmHg) **(A)** não ajustado e **(B)** ajustado, área valvar aórtica em EED ($AVA_{PICO} > 1$ cm² ou ≤ 1 cm²) **(C)** não ajustada e **(D)** ajustada, área valvar aórtica projetada ($AVA_{Proj} > 1$ cm² ou ≤ 1 cm²) **(E)** não ajustada e **(F)** ajustada, e área valvar aórtica projetada indexada ($AVA_{Proj} > 0,6$ cm²/m² ou $\leq 0,6$ cm²/m²) **(G)** não ajustada e **(H)** ajustada. Em **B, D, F e H** as curvas foram ajustadas para a idade, sexo, capacidade funcional (índice de atividade de Duke), insuficiência renal e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) durante o EED (*). Essa análise foi realizada em um subgrupo de 88 pacientes acompanhados, sob tratamento médico. HR = hazard ratio. Outras abreviações, tais como na **Figura 1**.



curva, a melhor sensibilidade e o melhor valor preditivo positivo comparativamente aos outros parâmetros EED (Tabela 2). A AVA_{Proj} indexada ≤ 0,6 cm²/m² apresentou o melhor desempenho na identificação EAVG, com uma área abaixo da curva de 0,70, sensibilidade de 94%, valor preditivo positivo de 66% e uma porcentagem de classificação correta de 68% (Tabela 2). A AVA_{Proj} ≤ 1 cm² forneceu resultados semelhantes, com uma porcentagem correta de classificação de 70%.

PREDIÇÃO DO PROGNÓSTICO DO PACIENTE. Na análise univariável, o GM_{Pico}, a AVA_{Pico}, a AVA_{Proj} e a AVA_{Proj} indexada, como variáveis contínuas foram preditores da mortalidade (todas com $p \leq 0,02$). Como variáveis dicotômicas, apenas a AVA_{Proj} ≤ 1 cm² ($p < 0,0001$) e a AVA_{Proj} indexada ≤ 0,55 cm²/m² ($p = 0,004$) foram preditores da mortalidade, ao passo que o GM_{Pico} ≥ 40 mmHg ($p = 0,69$) e AVA_{Pico} ≤ 1 cm² ($p = 0,06$) não o foram (Figura 2 e Tabela 3). A combinação de AVA_{Pico} ≤ 1 cm² e de GM_{Pico} ≥ 40 mmHg, tal como recomendado nas diretrizes para identificar EAVG, não apresentou uma associação com a mortalidade geral ($p = 0,21$).

Após ajuste para a idade, sexo, capacidade funcional, doença renal e FEVE_{Pico}, a AVA_{Proj} e a AVA_{Proj} indexada (como variáveis contínuas ou dicotômicas), bem como o GM_{Pico} e a AVA_{Pico} (apenas como variáveis contínuas) foram preditores independentes da mortalidade durante o tratamento médico (todas $p \leq 0,02$) (Figura 2). Ocorreu uma tendência para a significância da AVA_{Pico} ≤ 1 cm² na predição da mortalidade durante o tratamento médico ($p = 0,06$) (Figura 2 e Tabela 3).

Os modelos construídos com a AVA_{Proj} ou com a AVA_{Proj} indexada foram mais precisos em prever a mortalidade do que aqueles construídos com a AVA_{Pico} ou o GM_{Pico} (todos $p \leq 0,05$). A AVA_{Proj} ≤ 1 cm² apresentou um índice de reclassificação resultante para prever a mor-

talidade sob tratamento médico em um ano de 0,96 em comparação com a AVA_{Pico} ≤ 1 cm² ($p < 0,0001$), 0,60 em comparação com o GM_{Pico} ≥ 40 mmHg ($p = 0,01$) e 0,88 em comparação com o conjunto GM_{Pico} ≥ 40 mmHg e AVA_{Pico} ≤ 1 cm² ($p = 0,0003$).

A adição da fibrilação atrial aos modelos não alterou os resultados da análise Cox. A reserva de fluxo, definida pela porcentagem de aumento no volume de ejeção ≥ 20% durante o EED, não foi associada a mortalidade ($p = 0,80$ e $p = 0,66$ nas análises univariável e multivariável, respectivamente).

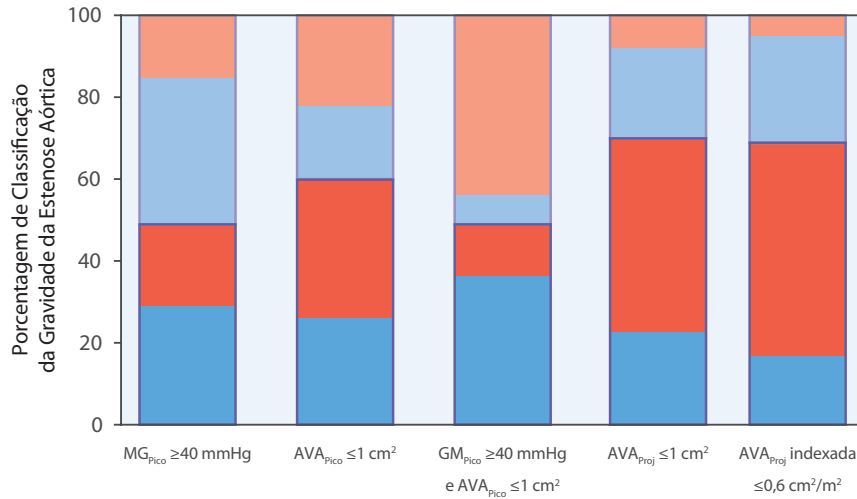
DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo nos pacientes com EA de BF-BG com FEVE baixa são: 1) os critérios de GM_{Pico} ≥ 40 mmHg por EED apresentam baixa sensibilidade para identificar EAVG, não predizendo a mortalidade nos pacientes sob tratamento médico. Diminuir os valores de corte do GM_{Pico} para 35 mmHg pode aumentar a sensibilidade; 2) o critério AVA_{Pico} ≤ 1,0 cm² por EED é superior ao critério GM_{Pico} para identificar EAVG e prever a mortalidade; 3) uma combinação de GM_{Pico} ≥ 40 mmHg e AVA_{Pico} ≤ 1,0 cm², tal como proposto nas diretrizes valvares da ACC/AHA, apresenta baixa sensibilidade para identificar EAVG, não predizendo a mortalidade nos pacientes sob tratamento médico; e 4) com uma AVA_{Proj} ≤ 1,0 cm² (ou AVA_{Proj} indexada ≤ 0,55 cm²/m²), fornecendo o valor de corte ótimo, a AVA_{Proj} proporciona a melhor precisão em prever EAVG, bem como os resultados clínicos (Ilustração Central).

FLUXO DEPENDENTE DOS PARÂMETROS DE GRAVIDADE DA EA. As medidas ecocardiográficas ou de cateterismo da gravidade da EA, tais como o GM e a

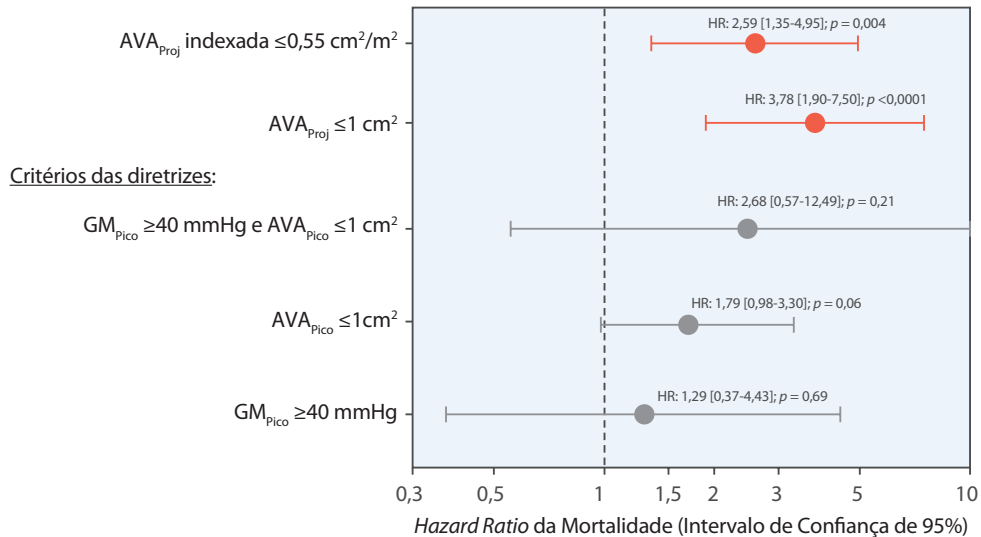
ILUSTRAÇÃO CENTRAL Critérios de EED das Diretrizes para a Gravidade da EA com Fração de Ejeção Baixa

A Identificação da Gravidade da Estenose Aórtica pelos Critérios Ecocardiográficos sob Estresse Farmacológico com Dobutamina



■ EA Pseudograve Corretamente Classificada ■ EA Pseudograve Erradamente Classificada (EA Verdadeira Grave por EED)
 ■ EA Verdadeira Grave Corretamente Classificada ■ EA Verdadeira Grave Erradamente Classificada (EA Pseudograve por EED)

B Predição da Mortalidade em Pacientes Sob Tratamento Médico



Annabi, M.-S. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;71(5):475-85.

(A) Comparação da classificação correta da gravidade da estenose aórtica (EA) e (B) hazard ratio (HR) para a predição da sobrevivência sob tratamento médico de acordo com os marcadores do ecocardiograma sob estresse com dobutamina (EED) convencional e a área valvar aórtica projetada à taxa de fluxo normal. (A) Gráfico de barras da classificação correta (cor escura) ou incorreta (cor clara) de acordo com a gravidade atual da EA (i.e., verdadeiramente grave [laranja] ou pseudograve [azul]). Essa análise foi realizada no subgrupo de 87 pacientes com confirmação da gravidade da EA por tomografia computadorizada (TC) e/ou por cirurgia. (B) Gráfico forest plot dos HR dos diferentes critérios EED. As análises foram ajustadas à idade, ao sexo, à capacidade funcional (índice de atividade de Duke), à insuficiência renal e à fração de ejeção ventricular esquerda durante o EED. Essa análise foi realizada em um subgrupo de 88 pacientes acompanhados sob tratamento médico.

AVA, são inerentemente dependentes do fluxo (3,12,13). Visto que a resposta do fluxo transvalvar à dobutamina varia muito de um paciente para outro (12,13), os valores EED de pico da AVA e do GM não representam apenas a gravidade da estenose valvar, podendo ser influenciados pela magnitude da alteração no fluxo durante o estresse farmacológico com dobutamina. No presente estudo, cerca de metade dos pacientes não apresentavam taxa de fluxos normais durante o estresse farmacológico com dobutamina, o que poderia potencialmente conduzir à persistência de discordância no grau de gravidade da EA, tendo por base o GM e a AVA. Além disso, 25% dos pacientes alcançaram taxas de fluxo supranormais durante o estresse com dobutamina, o que poderia conduzir a uma classificação discordante “inversa” pela AVS e pelo GM (AVA >1 cm² e MG ≥40 mmHg). A AVA projetada a uma taxa de fluxo normal apresenta a vantagem de ser padronizada para a taxa de fluxo transvalvar. Esse parâmetro fornece uma estimativa da AVA a uma taxa de fluxo normal fixa que é idêntica para todos os pacientes (*i.e.*, 250 mL/s) (3,9). Essa padronização para a taxa de fluxo pode explicar a razão de a AVA_{Proj} superar os outros parâmetros obtidos por EED na predição da gravidade da estenose e o prognóstico na EA de BF-BG com FEVE baixa.

CRITÉRIOS PARA DIFERENCIAR EAVG E EAPG NA EA DE BF-BG COM FEVE BAIXA.

O critério GM_{Pico} ≥40 mmHg por EED carece de sensibilidade para diferenciar a EAVG da EAPG. Ao utilizar um ponto de corte mais baixo de GM_{Pico} ≥35 mmHg, a sensibilidade melhorou consideravelmente de 35% para 69%, melhorando simultaneamente a porcentagem de classificação correta de 48% para 63%. A utilização de um ponto de corte de 30 mmHg não melhorou mais o desempenho diagnóstico do GM_{Pico}. A baixa sensibilidade dos critérios GM_{Pico} pode estar relacionada com o fato de quase metade dos pacientes com EA de BF-BG com FEVE baixa não alcançarem uma taxa de fluxo normal no EED, logo impedindo potencialmente o GM de atingir 40 mmHg apesar da presença de EAVG. A utilização do critério AVA_{Pico} ≤1,0 cm² por EED apresentou uma melhor sensibilidade e uma melhor porcentagem de classificação correta comparativamente ao GM_{Pico}. A utilização de um valor de corte <1,2 cm², tal como sugerido em alguns estudos (4,9,14), melhorou ainda mais a sensibilidade (63% to 84%). No entanto, a principal limitação do critério AVA_{Pico} foi sua especificidade relativamente baixa. Tendo em conta que numa grande proporção de pacientes não é possível atingir uma taxa de fluxo normal de 250 mL/s sob estresse, a AVA_{Pico} poderá, ainda assim, ser classificada como pseudograve pelo estado de BF persistente. A utilização da combinação de GM_{Pico} ≥ 40 mmHg e AVA_{Pico} ≤1,0 cm², tal como proposto nas diretrizes ACC/AHA, permitiu melhorar a especificidade mas apresentou uma sensibilidade baixa de apenas 22%, bem como uma porcentagem de classificação correta de apenas 47% na nossa coorte em estudo. A AVA projetada para um fluxo normal supera a dependência de fluxo do GM_{Pico} e da AVA_{Pico}. Desse modo, melhora a precisão do EED para a identificação da EAVG e da EAPG. No entanto, é necessário um aumento mínimo de 15%

na taxa de fluxo transvalvar média para se obter uma estimativa confiável de AVA_{Proj} durante o EED (9). Em pacientes com uma EA de BF-BG com FEVE baixa e sem aumento ou apenas mínimo (<15%) na taxa de fluxo (11% dos pacientes na presente série), é provavelmente preferível utilizar o grau de calcificação da válvula aórtica por tomografia computadorizada para corroborar a gravidade da estenose (10).

ÍNDICE EED DE GRAVIDADE DA EA COMO PREDITORES DA MORTALIDADE.

Não existiram associações entre o GM_{Pico} ≥40 mmHg no EED e a mortalidade nos nossos pacientes com EA de BF-BG com FEVE baixa que receberam tratamento médico. Este achado intrigante poderá dever-se ao fato de o aumento no GM durante o EED não estar apenas relacionado com a gravidade da estenose, mas ser também influenciado pela reserva contrátil VE (4,9,15,16). A presença de EAVG e a falta de contratilidade de reserva são conhecidas como fatores de risco para mortalidade na EA de BF-BG com FEVE baixo (15,16), mas apresentam efeitos opostos no GM_{Pico}. Uma estenose mais grave está associada a maior aumento no GM durante o EED, ao passo que a falta de reserva contrátil, e logo a reserva de fluxo, devido ao comprometimento miocárdico avançado, está associada com um pequeno aumento no GM. Portanto, um GM_{Pico} inferior não indica necessariamente a presença de EA não grave, mas pode ser observado em um paciente com EAVG no qual o aumento no GM_{Pico} foi atenuado pela baixa reserva de fluxo. Estes pacientes apresentariam elevado risco de mortalidade sob tratamento conservador (15,16). Até dois terços dos pacientes na nossa coorte com GM_{Pico} <40 mmHg e AVA_{Pico} ≤1,0 cm² apresentavam EAVG. Além disso, existiram vários pacientes (n = 8) com GM_{Pico} <40 mmHg e AVA_{Pico} entre 1,0 e 1,2 cm² que tinham EAVG, descoberta durante a inspeção cirúrgica ou pelo grau de calcificação valvar aórtica. Assim, a presença de GM_{Pico} <40 mmHg e/ou uma AVA_{Pico} >1,0 cm² no EED não exclui a presença de EAVG, bem como um potencial benefício da SVA.

Ao contrário do GM_{Pico}, quer a presença de EAVG quer a falta de reserva de fluxo resultam em uma menor AVA_{Pico} (*i.e.*, os efeitos destes dois fatores afetam a AVA_{Pico} na mesma direção, ao contrário do GM_{Pico} que afeta em direção oposta). Assim, uma AVA_{Pico} pequena pode ser um marcador de uma EA mais grave, de um comprometimento do miocárdio mais avançado ou de ambos. Tal pode explicar a razão pela qual, nas análises univariáveis, a AVA_{Pico} apresentava forte associação com um aumento no risco de mortalidade nos pacientes tratados medicamente, ao passo que o GM_{Pico} não. Após ajuste para outros marcadores EED de comprometimento do miocárdio VE (tais como a FEVE em pico de estresse), a associação entre a AVA_{Pico} e o prognóstico deixava de ser significativa.

Ao contrário do GM_{Pico} e da AVA_{Pico}, a AVA_{Proj} é padronizada para o fluxo, sendo um marcador mais preciso da gravidade real da EA. Além disso, esse parâmetro é independente da função VE e do fluxo transvalvar. Tal pode explicar a razão pela qual uma AVA_{Proj} pequena, refletindo a presença de EAVG, está independentemente associada a maior risco de mortalidade nos pacientes

tratados de forma conservadora, mesmo após o ajuste para os parâmetros EED da função VE.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Não foi possível excluir fatores de confundimento residuais neste estudo observacional. O tratamento foi deixado à decisão do médico responsável, que conhecia a AVA em repouso/pico, o GM em repouso/pico, o volume de ejeção em repouso/pico (*i.e.*, informação incluída nas diretrizes), mas não da AVA_{Proj} ou do grau de calcificação da válvula aórtica. Apesar de ser uma limitação, essa característica do protocolo fortalece ainda mais a robustez dos resultados e das conclusões do estudo. Os pacientes com GM_{Pico} ≥ 40 mmHg estavam sub-representados no grupo sob terapia médica. Tal ocorreu porque estes eram mais propensos a serem submetidos a substituição valvar aórtica. No entanto, mesmo como variável contínua, o GM_{Pico} parece ser um preditor mais fraco da mortalidade do que a AVA_{Proj}.

Utilizamos essencialmente a avaliação da válvula pelo cirurgião cardíaco no momento da SVA como padrão de referência. Embora esse processo tenha sido padronizado entre os diferentes locais participantes no estudo TOPAS, a avaliação realizada pelo cirurgião foi apenas semiquantitativa e foi predominantemente baseada na gravidade anatômica e não na gravidade hemodinâmica. Em um subgrupo de pacientes, utilizamos o grau de calcificação da válvula aórtica medido por TCMD para validar a gravidade da EA. A calcificação da válvula aórtica é um marcador da gravidade “anatômica” e não um marcador direto da gravidade hemodinâmica. No entanto, vários estudos demonstraram que o grau de calcificação da válvula aórtica avaliado por TCMD estava fortemente associado com a gravidade hemodinâmica da EA, com a taxa de progressão e com os resultados clínicos (10,11,17). No entanto, o limiar do grau de calcificação valvar aórtica nunca foi validado nestes pacientes com EA BF-BG com FEVE baixa.

CONCLUSÕES

A utilização de um GM ≥ 40 mmHg com ou sem uma AVA ≤ 1 cm² durante o EED conduz a uma classificação errada da gravidade da EA em aproximadamente metade dos pacientes com EA BF-BG com FEVE baixa. A limitação mais importante destes critérios, obtidos por EED, é a baixa sensibilidade pela persistência de um estado de BF durante o estresse com dobutamina e pela dis-

cordância persistente na classificação da gravidade da EA com a utilização do GM e da AVA. A aplicação de um valor de corte inferior para um GM_{Pico} sob estresse ≥ 35 mmHg permite melhorar a sensibilidade do EED na identificação da EAVG. A utilização da AVA projetada a uma taxa de fluxo normal de 250 mL/s fornece o melhor desempenho para a classificação correta da gravidade da EA e a melhor predição dos resultados clínicos nos pacientes com EA BF-BG com FEVE baixa, submetidos a tratamento médico. Esse parâmetro deve ser considerado para orientar o tratamento dos pacientes, em especial quando continua havendo discordância na classificação da EA apesar da realização de EED. Devido às importantes implicações da avaliação precisa da gravidade da EA nestes pacientes com EA de BF-BG com FEVE baixa, devem ser considerados outros métodos como o grau de calcificação valvar aórtica por TCMD para confirmar a gravidade da EA em todos os casos. São necessários mais estudos para validar os limites da calcificação valvar aórtica nesta população, bem como para avaliar a complementaridade do EED no grau de calcificação valvar aórtica.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: Dr. Marie-Annick Clavel, Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie, Université Laval, 2725 Chemin Ste-Foy #A-2047, Quebec G1V 4G5, Canada. E-mail: Marie-Annick.Clavel@criucpq.ulaval.ca.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NO TRATAMENTO DOS PACIENTES E CAPACIDADES DE EXECUÇÃO DE PROCEDIMENTOS:

Nos pacientes com EA de BF-BG e FEVE reduzida que foram submetidos a EED, o cálculo da AVA_{Proj} numa taxa de fluxo transvalvar normal (250 mL/min) identificou com maior precisão os pacientes com EA verdadeiramente grave do que a utilização da combinação GM ≥ 40 mmHg e AVA $\leq 1,0$ cm².

PERSPECTIVA TRANSLACIONAL: São necessários mais estudos para avaliar o valor diagnóstico complementar da calcificação valvar aórtica avaliada por TCMD e do cálculo da AVA_{Proj} por EED para melhorar a seleção dos pacientes com EA de BF-BG para substituição valvar.

REFERÊNCIAS

1. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary. A report of the American College of Cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2438-88.
2. deFilippi CR, Willett DL, Brickner E, et al. Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular

- aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. *Am J Cardiol* 1995;75:191-4.

3. Blais C, Burwash IG, Mundigler G, et al. Projected valve area at normal flow rate improves the assessment of stenosis severity in patients with low flow, low-gradient aortic stenosis: the multicenter TOPAS (Truly or Pseudo Severe Aortic Stenosis) study. *Circulation* 2006;113:711-21.

4. Clavel MA, Fuchs C, Burwash IG, et al. Predictors of outcomes in low-flow, low-gradient aortic stenosis: results of the multicenter TOPAS Study. *Circulation* 2008;118:S234-42.

5. Dahou A, Bartko PE, Capoulade R, et al. Usefulness of global left ventricular longitudinal strain for risk stratification in low ejection fraction, low-gradient aortic stenosis: results from the multicenter True or Pseudo-Severe Aortic Stenosis study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:e002117.

- 6.** Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010;11:223-44.
- 7.** Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010;11:307-32.
- 8.** Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:1-23.
- 9.** Clavel MA, Burwash IG, Mundigler G, et al. 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. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:380-6.
- 10.** Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, et al. The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler-echocardiographic and computed tomographic study. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2329-38.
- 11.** Clavel MA, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, et al. Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1202-13.
- 12.** Blais C, Pibarot P, Dumesnil JG, Garcia D, Chen D, Durand LG. Comparison of valve resistance with effective orifice area regarding flow dependence. *Am J Cardiol* 2001;88:45-52.
- 13.** Burwash IG, Hay KM, Chan KL. Hemodynamic stability of valve area, valve resistance and stroke work loss in aortic stenosis: a comparative analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:814-22.
- 14.** Fougères É, Tribouilloy C, Monchi M, et al. Outcomes of pseudo-severe aortic stenosis under conservative treatment. *Eur Heart J* 2012;33:2426-33.
- 15.** Tribouilloy C, Levy F, Rusinaru D, et al. Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1865-73.
- 16.** Monin JL, Monchi M, Gest V, et al. Aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction and low transvalvular pressure gradients. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2101-7.
- 17.** Aggarwal SR, Clavel MA, Messika-Zeitoun D, et al. Sex differences in aortic valve calcification measured by multidetector computed tomography in aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:40-7.

PALAVRAS-CHAVE estenose aórtica, disfunção VE, ecocardiograma sob estresse, sobrevivência