



## ARTIGO DE REVISÃO

# Estenose aórtica paradoxal – revisão sistemática



Rita Cavaca<sup>a</sup>, Rogério Teixeira<sup>a,b,\*</sup>, Maria João Vieira<sup>c</sup>, Lino Gonçalves<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>b</sup> Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Hospital Geral, Coimbra, Portugal

<sup>c</sup> Serviço de Cardiologia, Hospital de Santarém, Santarém, Portugal

Recebido a 11 de fevereiro de 2016; aceite a 29 de setembro de 2016

Disponível na Internet a 21 de março de 2017

### PALAVRAS-CHAVE

Estenose aórtica paradoxal;  
Baixo fluxo sistólico;  
Baixo gradiente;  
Rigidez vascular;  
Diagnóstico;  
Tratamento;  
Prognóstico

**Resumo** A estenose aórtica (EA) é uma doença valvular e vascular sistémica, com elevada prevalência nos países desenvolvidos. A nova entidade «EA grave paradoxal, baixo fluxo/baixo gradiente» refere-se aos casos em que os doentes apresentam EA grave com base na avaliação da área valvular aórtica (AVA) ( $\leq 1 \text{ cm}^2$ ) ou AVA indexada ( $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ), mas que paradoxalmente tenham um gradiente médio transvalvular baixo ( $< 40 \text{ mmHg}$ ), com baixo volume de ejeção sistólico indexado ( $\leq 35 \text{ ml}/\text{m}^2$ ), apesar de uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada ( $\geq 50\%$ ).

Foi realizada uma pesquisa através da base de dados da *PubMed* sobre a EA paradoxal no período de 2007-2014. Para a presente revisão foram incluídos um total de 57 artigos.

A prevalência da EA paradoxal variou entre 3-35% da população com EA degenerativa grave. Foi mais frequente no género feminino e nos doentes com idade mais avançada, e esteve associada a uma remodelagem característica do ventrículo esquerdo, bem como a um aumento da rigidez vascular arterial sistémica. Assinala-se a possibilidade de erros e imprecisões no cálculo da AVA pela equação da continuidade, que podem sugerir o fenótipo paradoxal. Existem outros métodos de diagnóstico que podem auxiliar no estudo da EA, como o *score* de cálcio, a avaliação da impedância valvuloarterial e o estudo da mecânica longitudinal do ventrículo esquerdo. Relativamente à história natural, não é claro que a EA paradoxal corresponda a uma fase avançada da doença valvular aórtica, ou se representa um fenótipo distinto com especificidades próprias. A terapêutica de substituição valvular, cirúrgica ou percutânea, pode estar indicada no doente com EA paradoxal grave e sintomática.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

### KEYWORDS

Paradoxical aortic stenosis;  
Low systolic flow;

### Paradoxical aortic stenosis: A systematic review

**Abstract** Aortic stenosis (AS) is a complex systemic valvular and vascular disease with a high prevalence in developed countries. The new entity “paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis” refers to cases in which patients have severe AS based on assessment of

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [rogeriopteixeira@gmail.com](mailto:rogeriopteixeira@gmail.com) (R. Teixeira).

Low gradient;  
Vascular stiffness;  
Diagnosis;  
Treatment;  
Prognosis

aortic valve area (AVA) ( $\leq 1 \text{ cm}^2$ ) or indexed AVA ( $\leq 0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ), but paradoxically have a low mean transvalvular gradient ( $< 40 \text{ mmHg}$ ) and a low stroke volume index ( $\leq 35 \text{ mL}/\text{m}^2$ ), despite preserved left ventricular ejection fraction ( $\geq 50\%$ ).

A search was carried out in the PubMed database on paradoxical AS for the period 2007-2014. A total of 57 articles were included for this review. The prevalence of paradoxical AS ranged from 3% to 35% of the population with severe degenerative AS. It was more frequent in females and in older patients. Paradoxical AS was associated with characteristic left ventricular remodeling as well as an increase in systemic arterial stiffness. It was noted that there may be errors and inaccuracies in the calculation of AVA by the continuity equation, which could erroneously suggest the paradoxical phenotype. There are new diagnostic methods to facilitate the study of AS, such as aortic valve calcium score, valvuloarterial impedance and the longitudinal mechanics of the left ventricle. With regard to its natural history, it is not clear whether paradoxical AS corresponds to an advanced stage of the disease or if paradoxical AS patients have a distinct phenotype with specific characteristics. Valve replacement, either surgical or percutaneous, may be indicated in patients with severe and symptomatic paradoxical AS.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

#### Lista de abreviaturas

AVA	Área valvular aórtica
AVAi	Área valvular aórtica indexada
AVAIproj	Área valvular aórtica projetada indexada
BNP	<i>Brain natriuretic peptide</i>
CAS	<i>Compliance</i> arterial sistémica
DC	Doença coronária
DLG	Deformação global longitudinal
EA	Estenose aórtica
EA-BFBG	Estenose aórtica de baixo fluxo e baixo gradiente
ERP	Espessura relativa da parede
FA	Fibrilhação auricular
FC	Frequência cardíaca
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GM	Gradiente médio transvalvular ventrículo esquerdo/aorta
HTA	Hipertensão arterial
IPE	Índice de perda de energia
PARTNER	<i>Placement of AoRTic Transcatheter Valve Trial Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve</i>
RMC	Ressonância magnética cardíaca
RVP	Resistência valvular periférica
SEAS	<i>Simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis</i>
SC	Superfície corporal
SVAC	Substituição valvular aórtica cirúrgica
SVAP	Substituição valvular aórtica percutânea
TA	Tensão arterial
TSVE	Trato de saída do ventrículo esquerdo
VE	Ventrículo esquerdo
VPEA	Velocidade de pico de ejeção aórtica
VESI	Volume ejeção sistólico indexado
Z <sub>VA</sub>	Impedância valvuloarterial

## Introdução

A estenose aórtica (EA) é a valvulopatia mais frequente na Europa e a etiologia degenerativa é a mais comum<sup>1</sup>. Estima-se que afete 2-7% da população com mais de 65 anos<sup>2</sup>. A EA degenerativa tem uma progressão lenta e está associada a diferentes manifestações clínicas como a angina, a síncope, as perturbações do ritmo cardíaco, a insuficiência cardíaca e a morte súbita<sup>1</sup>.

De acordo com o documento orientador europeu e norteamericano sobre doença valvular, a EA grave define-se, na presença de um débito cardíaco normal, por uma área valvular aórtica (AVA)  $\leq 1,0 \text{ cm}^2$ , um gradiente médio (GM) ventrículo esquerdo (VE)/aorta (Ao) (GM)  $\geq 40 \text{ mmHg}$  ou uma velocidade de pico de ejeção aórtica (VPEA)  $\geq 4 \text{ m/s}$ <sup>1,3</sup>.

Na ausência de tratamento de substituição valvular, a EA evoluiu para uma forma de falência cardíaca, na qual há dilatação e disfunção sistólica do VE. Esta fase está associada a uma diminuição dos gradientes transvalvulares, porque o fluxo sistólico através da válvula aórtica diminui na sequência da redução do desempenho sistólico do VE. Esta condição foi pela primeira vez descrita por Carabello et al. em 1980<sup>4</sup> e foi denominada EA baixo-fluxo baixo-gradiente (EA-BFBG). É caracterizada por uma AVA  $\leq 1,0 \text{ cm}^2$  (ou  $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ), um GM  $< 40 \text{ mmHg}$  e uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)  $\leq 40\%$ . Os doentes com EA-BFBG representam apenas 5-10% dos doentes com EA grave<sup>5-7</sup>.

Em 2007, Hachicha et al.<sup>8</sup> descreveram, pela primeira vez, uma forma de EA com um fluxo sistólico reduzido mas, paradoxalmente, com um bom desempenho sistólico do VE. Esta nova entidade foi denominada *EA paradoxical low-flow low-gradient* – EA paradoxal – e foi definida pelas seguintes características: AVA  $\leq 1,0 \text{ cm}^2$ ; GM  $< 40 \text{ mmHg}$ ; volume de ejeção sistólico indexado (VESI)  $\leq 35 \text{ mL}/\text{m}^2$ , isto apesar da FEVE  $\geq 50\%$ <sup>3,5,9</sup>. Foi demonstrada uma prevalência significativa da EA paradoxal e foi também reconhecido que este fenótipo pode também representar uma forma avançada de EA<sup>8,10</sup>.

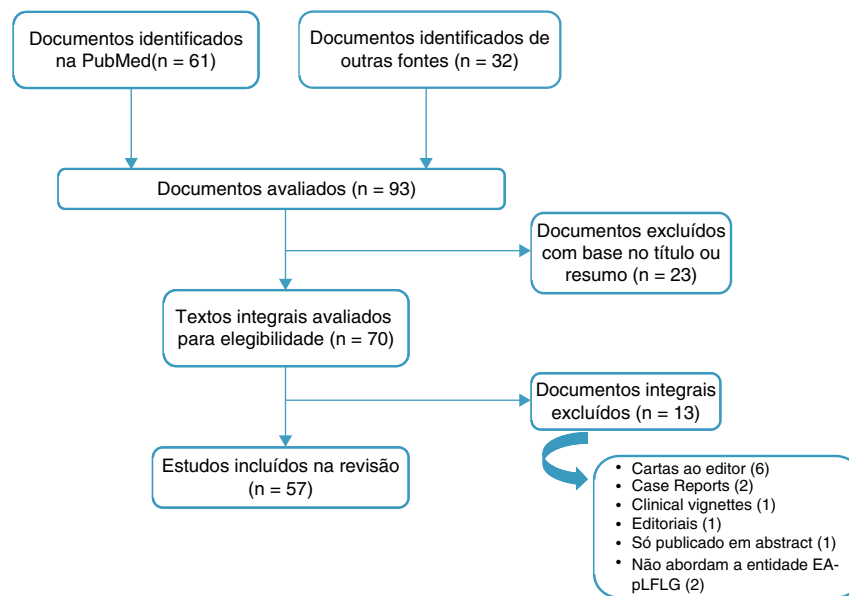


Figura 1 Workflow.

O presente artigo teve como objetivo elaborar uma revisão sistemática da literatura sobre a EA paradoxal. Serão abordados aspetos relacionados com a definição, características clínicas, diagnóstico, prognóstico, história natural e tratamento.

## Métodos

Foi realizada uma pesquisa através da base de dados PubMed, a última a 29 de dezembro de 2014, com as seguintes palavras-chave: «*paradoxical aortic valve stenosis*» e uma das seguintes: «*low flow*», ou «*low gradient*», ou «*assessment*», ou «*left ventricular ejection fraction*», ou «*echocardiography*», ou «*treatment*», ou «*prognosis*». A pesquisa compreendeu artigos escritos em inglês, publicados desde 2007. Foram incluídos artigos científicos originais, ensaios clínicos, revisões e ensaios em animais.

Ao aplicar os filtros supracitados, resultaram 61 artigos. Destes 23 foram rejeitados com base no título e no resumo, porque não estavam relacionados com o objetivo do trabalho. Foi realizada a leitura completa dos restantes. Relativamente aos 38 artigos resultantes da pesquisa, assinala-se que 13 não foram utilizados para a bibliografia do presente documento: seis cartas ao editor, dois casos clínicos e uma *clinical vignette*; um por só ter sido publicado sob a forma de *abstract*; dois por não se referirem à EA paradoxal após leitura completa do artigo; e um foi considerado um editorial pouco relevante. Por forma a não deixar de parte nenhum artigo fundamental, foi feita uma revisão à bibliografia dos artigos pesquisados e 32 foram adicionados à pesquisa inicial. Foram também consultadas as recomendações da Sociedade Americana de Cardiologia e da Sociedade Europeia de Cardiologia sobre doença valvular. Para a bibliografia final foram utilizados 57 artigos (Figura 1).

Foi avaliada a qualidade dos principais estudos citados no presente documento, e que estão sumariados na Tabela 1. Esta avaliação foi realizada por um elemento externo à equipa de trabalho. Foi utilizada a escala

de *Effective Public Health Practice Project (EPHPP)* – (<http://www.ehpp.ca/tools.html>).

## Resultados

Da pesquisa realizada foram identificados 14 artigos originais sobre a EA paradoxal. Quanto ao desenho dos estudos, quatro eram retrospectivos<sup>6,8,54,55</sup> e sete prospetivos<sup>11,16,17,22,41,52,53</sup>. Foram ainda incluídas duas subanálises de estudos aleatorizados<sup>49,51</sup> e uma outra de um registo multicêntrico<sup>56</sup>.

Cerca de um terço dos estudos teve como objetivo a comparação dos doentes com EA paradoxal com o fenótipo clássico da EA<sup>6,8,11,22,51</sup>. Um estudo incluiu a comparação com o grupo de doentes com EA moderada<sup>8</sup> e outro uma comparação com o grupo da EA-BFBG<sup>52</sup>. Dois estudos avaliaram a interação entre o gradiente valvular e o VESI para doentes com AVA  $\leq 1 \text{ cm}^2$  e FEVE  $\geq 50\%$  (16,17). Para além disso, seis estudos centraram-se na terapêutica cirúrgica<sup>6,8,16,17,22,53</sup> e outros três no tratamento percutâneo dos doentes com EA paradoxal<sup>49,55,56</sup>. Estes 14 artigos são resumidos na Tabela 1.

## Definição

A EA paradoxal é definida concretamente por uma AVA  $\leq 1 \text{ cm}^2$ , com GM  $< 40 \text{ mmHg}$  e um VESI  $\leq 35 \text{ mL/m}^2$ , isto apesar de uma FEVE  $\geq 50\%$  (Figura 1)<sup>8</sup>. Este contexto é geralmente o resultado de uma remodelagem concêntrica marcada do VE, com fibrose miocárdica intersticial, redução da cavidade ventricular e da *compliance* da câmara<sup>8,11-15</sup>. No entanto, apesar de uma boa função sistólica global do VE no fenótipo da EA paradoxal, foi reconhecida uma diminuição da mecânica miocárdica longitudinal do VE<sup>6</sup>.

O estado de baixo fluxo sistólico dificulta a correta avaliação da gravidade da estenose valvular aórtica, uma vez que o gradiente é uma função quadrática do fluxo. Assim, qualquer diminuição do fluxo implica uma

**Tabela 1** EA paradoxal e medicina baseada na evidência

Autores/ano	Tipo de estudo/amostra	Principais conclusões
Hachicha, 2007 <sup>8</sup>	Estudo retrospectivo de 512 doentes consecutivos com EA grave (AVA < 0,6 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ) e FEVE > 50%, divididos em dois grupos: – baixo fluxo: VESI ≤ 35 ml/m <sup>2</sup> (n = 181) – EA paradoxal – fluxo normal: VESI > 35 ml/m <sup>2</sup> (n = 335) – EA clássica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Trinta e cinco por cento dos doentes apresentavam um VESI ≤ 35 ml/m<sup>2</sup></li> <li>2. Os doentes com EA e baixo fluxo eram, mais frequentemente, do género feminino, tinham um VE de menores dimensões com remodelagem concêntrica e uma FEVE mais reduzida. A Z<sub>VA</sub> era superior</li> <li>3. Um VESI ≤ 35 mL/m<sup>2</sup> esteve associado a um pior prognóstico ao final de três anos (76 <i>versus</i> 86%, p &lt; 0,01)</li> <li>4. Os doentes com baixo fluxo tratados medicamente tiveram pior prognóstico que os tratados cirurgicamente, ao fim de três anos (58 <i>versus</i> 93%, p = 0,001)</li> </ol>
Lee, 2011 <sup>13</sup>	Estudo comparativo prospetivo de 103 doentes com EA e FEVE > 50%, divididos em dois grupos: – 87 doentes com EA de fluxo normal; – 16 doentes com EA paradoxal (VESI ≤ 35 mL/m <sup>2</sup> )	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Os doentes com EA paradoxal apresentavam SC maiores, menos HTA e maior probabilidade de terem FA</li> <li>2. Os doentes com EA paradoxal eram mais sintomáticos (p = 0,02)</li> <li>3. A FEVE foi significativamente inferior no grupo com EA paradoxal</li> <li>4. Os doentes com EA paradoxal tinham uma maior espessura do miocárdio, e uma maior probabilidade de uma remodelagem concêntrica do VE mais intensa</li> <li>5. A AVA e AVAi foram significativamente menores no grupo E EA paradoxal</li> <li>6. A DLG foi significativamente inferior no grupo com EA paradoxal e a Z<sub>VA</sub> estava significativamente aumentada (p &lt; 0,01 para ambos)</li> <li>7. A DLG mostrou correlação negativa com o VESI (r = -0,324, p = 0,001), AVAi (r = -0,377, p &lt; 0,001) e positiva com a Z<sub>VA</sub> (r = 0,437, p &lt; 0,001)</li> <li>8. Apenas a idade e a Z<sub>VA</sub> demonstraram ser determinantes significativos da DLG</li> <li>9. Os doentes com EA paradoxal tiveram mais eventos cardiovasculares comparados com os doentes com EA de fluxo normal (93,8 <i>versus</i> 69,8%)</li> <li>10. A disfunção miocárdica subclínica pode ser mais proeminente em doentes com EA paradoxal comparativamente com os doentes com fluxo normal</li> </ol>
Jander, 2011 <sup>52</sup>	Estudo prospetivo de 1525 doentes aleatorizados do estudo SEAS, com EA assintomática e FEVE ≥ 55%	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. EA grave estava presente em 29% da população e EA moderada em 12%, 2% tinham EA grave com alto gradiente, 1% com AVA &gt; 1,0 cm<sup>2</sup> e alto gradiente e 56% tinham EA com AVA &gt; 1,5 cm<sup>2</sup></li> <li>2. Os doentes com baixo gradiente eram mais velhos, com SC menores, mais frequentemente do género feminino e tinham TA sistólicas mais elevadas, comparativamente com os doentes com EA moderada</li> <li>3. Os doentes com EA grave e baixo gradiente tinham GM mais baixos e AVA mais pequenas do que doentes com EA moderada</li> <li>4. No final do 1.º ano registaram-se poucos eventos relacionados com a válvula aórtica tanto em doentes com EA grave e baixo fluxo como em doentes com EA moderada (3,2 <i>versus</i> 3,8%, p = 0,71)</li> <li>5. Quanto a eventos cardiovasculares <i>major</i> (4,8 <i>versus</i> 4,3%, p = 0,80) e a morte de causa cardíaca (1,1 <i>versus</i> 0,5%, p = 0,49) ao fim de um ano, não apresentaram diferença entre o grupo com EA grave e baixo gradiente e o grupo com EA moderada</li> <li>6. Quanto ao resultado clínico durante todo o tempo de estudo (45,8 ± 14,1 meses) ocorreram eventos relacionados com a válvula aórtica em 48,5% dos doentes com EA grave e baixo gradiente <i>versus</i> 44,6% em doentes com EA moderada</li> </ol>

Tabela 1 (Continuação)

Autores/ano	Tipo de estudo/amostra	Principais conclusões
Clavel, 2012 <sup>10</sup>	<p>Estudo retrospectivo de 1589 doentes com EA moderada a grave e FEVE &gt; 50%, divididos em três grupos, equiparados:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 187 doentes com EA paradoxal grave (AVA &lt; 1 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>; GM &lt; 40 mmHg, VESI ≤ 35 mL/m<sup>2</sup>, FEVE ≥ 50%) (grupo 1);</li> <li>- 187 doentes com EA grave (AVA ≤ 0,6 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>; GM &gt; 40 mmHg) (grupo 2);</li> <li>- 187 doentes com EA moderada (AVA &gt; 0,6 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) (grupo 3)</li> </ul>	<p>7. Os doentes com EA grave de baixo gradiente e baixo fluxo (VESI ≤ 35 mL/m<sup>2</sup>, n = 223) tiveram eventos relacionados com a válvula aórtica comparáveis aos doentes nas mesmas condições mas com fluxo normal (46,2 versus 50,9%, p = 0,53)</p> <p>8. No grupo de doentes com EA grave e baixo gradiente, as mortes de causa cardiovascular foram equiparáveis entre doentes submetidos a SVAC e aqueles tratados medicamente (6,0 versus 9,1%, p = 0,23)</p> <p>9. Doentes com EA grave e baixo gradiente tiveram taxas de morte de causa cardiovascular semelhantes aos doentes com EA grave clássica (7,8 versus 5,7%, p = 0,65)</p> <p>10. Progressão para EA grave clássica foi observada em 38% dos doentes com EA moderada e 41% dos doentes com EA grave de baixo gradiente</p> <p>11. Os doentes com EA grave clássica tiveram mais eventos relacionados com a válvula aórtica e eventos cardiovasculares <i>major</i> do que os doentes com EA grave e baixo gradiente ou do que os doentes com EA moderada (ambos p &lt; 0,01)</p> <p>1. Os doentes com EA paradoxal eram mais velhos, mais frequentemente mulheres e tinham maior prevalência de doença coronária e HTA, maior Z<sub>VA</sub>, FC mais rápida, SC menor, FEVE menor e um volume telediastólico do VE menor</p> <p>2. Os doentes com EA paradoxal tiveram uma sobrevida (todas as causas e cardiovascular) menor a um e a cinco anos do que os doentes com EA moderada ou EA grave</p> <p>3. A substituição valvular aórtica foi um preditor de sobrevida em doentes com EA paradoxal e EA grave, mas não em doentes com EA moderada</p> <p>4. Os fatores independentemente associados a um aumento de morte (todas as causas) foram: idade avançada (p &lt; 0,01), tratamento conservador (p &lt; 0,01), FEVE diminuído (p = 0,03) e pertencer ao grupo EA paradoxal (p = 0,02)</p> <p>5. O prognóstico dos doentes com EA paradoxal foi pior do que aquele dos doentes com EA grave de alto gradiente ou moderada</p>
Mohty, 2013 <sup>17</sup>	<p>Estudo observacional de 768 doentes com EA grave (AVA ≤ 1 cm<sup>2</sup>) e FEVE &gt; 50%. Divididos em quatro grupos consoante GM (&lt; versus ≥ 40 mmHg) e VESI (&lt; versus ≥ 35 mL/m<sup>2</sup>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fluxo normal, alto gradiente (grupo NFHG);</li> <li>- baixo fluxo, baixo gradiente (grupo LFLG);</li> <li>- baixo fluxo, alto gradiente (grupo LFHG);</li> <li>- fluxo normal, baixo gradiente (grupo NFLG)</li> </ul>	<p>1. Dos doentes avaliados, 58% eram homens, 89% sintomáticos, 50% hipertensos e 90,7% foram submetidos a SVAC</p> <p>2. A prevalência dos doentes do grupo NFHG foi de 50%, do grupo LFLG de 13%, do grupo LFHG de 15% e do grupo NFLG de 22%</p> <p>3. Os doentes do grupo LFLG eram significativamente mais velhos (p &lt; 0,01), com maiores taxas de FA (p &lt; 0,01), FC mais rápida (p &lt; 0,01), FEVE mais baixa (p = 0,01) e uma tendência para taxas mais elevadas de doença coronária (p = 0,07), comparativamente aos outros grupos</p> <p>4. O grupo LFLG apresentou RVP e Z<sub>VA</sub> significativamente mais elevadas (ambas p &lt; 0,01) do que nos outros grupos, mas uma CAS diminuída (p &lt; 0,01)</p> <p>5. A SVAC foi menos frequentemente efetuada no grupo LFLG, comparativamente com os outros grupos, 84 versus 94% (NFHG), 87% (NFLG) e 91% (LFHG), (p &lt; 0,01)</p> <p>6. A taxa de mortalidade operatória da SVAC tendeu a ser mais elevada no grupo LFLG (p = 0,01)</p> <p>7. Sobrevida a dez anos foi reduzida no grupo LFLG (32%) comparativamente com o grupo NFHG (66%), que teve o prognóstico mais favorável a dez anos</p> <p>8. Após ajuste para outros fatores de risco, a condição de baixo fluxo e baixo gradiente foi independentemente associada com sobrevida reduzida a longo prazo (p &lt; 0,01)</p>



Tabela 1 (Continuação)

Autores/ano	Tipo de estudo/amostra	Principais conclusões
O'Sullivan, 2013 <sup>56</sup>	<p>Estudo retrospectivo de 354 doentes com EA grave (<math>AVA_i \leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2</math> ou <math>GM &gt; 40 \text{ mmHg}</math>) submetidos a SVAP</p> <p>Divididos em três grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 208 doentes com <math>GM &gt; 40 \text{ mmHg}</math> (grupo 1);</li> <li>- 85 doentes com <math>AVA_i \leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2</math>, <math>GM &lt; 40 \text{ mmHg}</math>, <math>VESI \leq 35 \text{ mL}/\text{m}^2</math> e <math>FEVE \geq 50\%</math> (grupo 2);</li> <li>- 61 doentes com <math>AVA_i \leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2</math>, <math>GM \leq 40 \text{ mmHg}</math> e <math>FEVE \leq 40\%</math> (grupo 3)</li> </ul>	<p>9. Doentes do grupo LFLG demonstraram melhor sobrevida a longo prazo quando submetidos a SVAC do que a tratamento médico (<math>p &lt; 0,01</math>)</p> <p>A SVAC mostrou estar significativamente associada a melhor sobrevida no grupo LFLG (<math>p &lt; 0,01</math>)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Os doentes do grupo 2 tiveram <math>AVA_i</math> significativamente maiores, comparativamente com os outros grupos</li> <li>2. Comparativamente ao grupo 1, os grupos 2 e 3 mostraram ter RVP mais elevadas (<math>p &lt; 0,01</math>) mas <math>Z_{VA}</math> mais baixas (<math>p = 0,027</math>)</li> <li>3. A mortalidade (todas as causas e cardiovascular) a 30 dias não foi semelhante para os três grupos</li> <li>4. Melhoria funcional pela classificação da NYHA a um ano ocorreu na maioria dos doentes de todos os grupos (<math>p = 0,09</math>)</li> <li>5. Não foram observadas alterações significativas da mortalidade a um ano entre os três grupos (<math>p = 0,67</math>)</li> </ol>
Eleid, 2013 <sup>53</sup>	<p>Estudo prospetivo comparativo de 24 doentes com EA grave (<math>AVA \leq 1 \text{ cm}^2</math> ou <math>AVA_i \leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2</math>) de baixo gradiente (<math>&lt; 40 \text{ mmHg}</math>) e sintomáticos. Divididos em dois grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 18 doentes com <math>FEVE (&gt; 50\%)</math> preservada (grupo 1);</li> <li>- seis doentes com <math>FEVE (\leq 50\%)</math> diminuída (grupo 2)</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Os doentes do grupo 1 eram mais velhos e a maioria hipertensos</li> <li>2. No grupo 1, todos os doentes tinham hipertensão pulmonar, pressões de enchimento ventricular elevadas e <math>VESI</math> diminuído</li> <li>2. Os doentes do grupo 1 demonstraram uma correlação estreita entre pressão aórtica sistólica e a pressão no VE no final da diástole (<math>r = 0,64</math>, <math>p &lt; 0,01</math>)</li> <li>3. Não foi encontrada correlação significativa, no grupo 1, entre a pressão aórtica sistólica e o <math>GM</math> (<math>r = -0,18</math>, <math>p = 0,29</math>)</li> <li>4. Todas as avaliações da pós-carga ventricular esquerda melhoraram após nitroprussiato e.v. em ambos os grupos</li> <li>5. O nitroprussiato e.v. diminuiu a pressão média aórtica, a pressão no VE no final da diástole e a pressão média da artéria pulmonar (<math>p &lt; 0,05</math>)</li> <li>6. No grupo 1 o <math>GM</math> aumentou de 27 para 29 mmHg (<math>p = 0,02</math>) após nitroprussiato e.v., e a <math>AVA</math> de 0,86 para 1,02 <math>\text{cm}^2</math> (<math>p &lt; 0,01</math>)</li> </ol>
Herrmann, 2013 <sup>50</sup>	<p>Estudo clínico multicêntrico aleatorizado (PARTNER) de 971 doentes com EA grave (<math>AVA &lt; 0,8 \text{ cm}^2</math> ou <math>AVA_i &lt; 0,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2</math> e <math>GM \geq 40 \text{ mmHg}</math> ou <math>VPEA \geq 4,0 \text{ m/s}</math>). Divididos em dois coortes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- coorte A: doentes de alto risco;</li> <li>- coorte B: doentes inoperáveis</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cinquenta e cinco por cento dos doentes tinham baixo fluxo e 45% fluxo normal</li> <li>2. Quarenta e cinco por cento dos doentes tinha baixo gradiente (<math>\leq 40 \text{ mmHg}</math>)</li> <li>3. Vinte e três por cento dos doentes tinham baixo fluxo e <math>FEVE</math> diminuído (<math>&lt; 50\%</math>)</li> <li>4. Quinze por cento dos doentes tinham baixo fluxo, <math>FEVE</math> diminuído (<math>&lt; 50\%</math>) e <math>GM &lt; 40 \text{ mmHg}</math></li> <li>5. A prevalência da EA paradoxal era de 31%</li> <li>6. Os doentes com baixo fluxo tinham mais comorbidades, incluindo doença coronária, <i>pacemaker</i>, sintomas de insuficiência cardíaca e pressões mais elevadas da artéria pulmonar do que os doentes com fluxo normal</li> <li>7. A mortalidade de todas as causas a dois anos foi significativamente superior nos doentes com baixo fluxo, comparativamente ao fluxo normal (47 versus 34%, <math>p &lt; 0,01</math>)</li> <li>8. Tratamento cirúrgico ou percutâneo esteve associado a um aumento marcado da sobrevida a um e dois anos. Comparado com tratamento médico que teve mortalidade a dois anos de 76%, a mortalidade com SVAC ou SVAP variou dos 38 aos 46%</li> <li>9. A diferença no coorte B entre tratamento médico e SVAP foi estatisticamente significativa, com melhor sobrevida a dois anos para SVAP (<math>p &lt; 0,01</math>)</li> <li>10. Não foi registada diferença significativa na sobrevida a dois anos no coorte A entre SVAC e SVAP (<math>p = 0,47</math>)</li> </ol>

Tabela 1 (Continuação)

Autores/ano	Tipo de estudo/amostra	Principais conclusões
Ozkan, 2013 <sup>54</sup>	Estudo prospetivo de 260 doentes com EA grave ( $AVA_i \leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ) sintomática com $GM < 40 \text{ mmHg}$ e $FEVE \geq 50\%$	<p>11. Os doentes do coorte A com baixo fluxo tiveram mortalidade superior a dois anos comparativamente aos doentes com fluxo normal, quer tivessem sido submetidos a SVAC (38 versus 29%) ou SVAP (40 versus 25%)</p> <p>12. Nos doentes do coorte B, aqueles com baixo fluxo apresentaram mortalidade superior do que os com fluxo normal, mas ambos melhoraram com SVAP (46 versus 76% no baixo fluxo e 38 versus 53% no fluxo normal, <math>p &lt; 0,01</math>)</p> <p>13. Nos doentes com EA paradoxal, houve uma redução da mortalidade com SVAP comparativamente ao tratamento médico (<math>p &lt; 0,01</math>)</p> <p>14. Nos doentes com EA paradoxal a SVAP reduziu a mortalidade a um ano de 66 para 35% (<math>p = 0,02</math>)</p> <p>15. Nos doentes com EA paradoxal não houve diferença significativa no coorte A entre SVAP e SVAC (39 versus 38,3%, <math>p = 0,69</math>)</p> <p>Apenas o baixo fluxo foi um preditor independente de mortalidade em todos os coortes, enquanto a FEVE e o GM não foram significativos</p> <p>1. Cinquenta e três por cento dos doentes receberam tratamento médico e 47% foram submetidos a SVAC ou SVAP</p> <p>2. Comparativamente aos doentes submetidos a SVAC e SVAP os doentes tratados medicamente tinham maior prevalência de diabetes, TA mais baixa, maior uso de diuréticos e níveis de creatinina superiores</p> <p>3. Os doentes submetidos a SVAP eram mais velhos e tinham maior prevalência de mulheres, comparados com os doentes submetidos a SVAC</p> <p>4. Comparado com os doentes de fluxo normal e baixo gradiente, os doentes com baixo fluxo e baixo gradiente tinham FEVE mais baixas (62 versus 59%, <math>p &lt; 0,01</math>), EA mais grave (<math>0,46 \text{ versus } 0,35 \text{ cm}^2/\text{m}^2</math>, <math>p &lt; 0,01</math>) e <math>Z_{VA}</math> mais elevada (3,9 versus 5,6 <math>\text{mmHg/mL/m}^2</math>, <math>p &lt; 0,01</math>)</p> <p>5. Durante os <math>28 \pm 24</math> meses de <i>follow-up</i>, 105 doentes morreram (40%): 30% nos doentes submetido a SVAC e 70% nos doentes tratados medicamente</p> <p>6. SVAC mostrou estar associada a um prognóstico mais favorável (<math>p &lt; 0,01</math>)</p> <p>7. Foi demonstrado que a SVAC está independentemente associada ao prognóstico (<math>p &lt; 0,013</math>)</p> <p>8. Os doentes tratados medicamente tiveram uma mortalidade (todas as causas) duas vezes superior</p> <p>9. Comparativamente aos doentes com fluxo normal e baixo gradiente, aqueles com baixo fluxo e baixo gradiente apresentaram sobrevida semelhante após a SVAC</p> <p>10. Num modelo não ajustado de análise <i>Kaplan-Meier</i>, os doentes com baixo fluxo e baixo gradiente mostraram ter pior prognóstico (<math>p = 0,007</math>)</p> <p>11. Após ajustamento para idade, género e tratamento, não houve associação entre o padrão de fluxo e o resultado clínico (<math>p = 0,64</math>)</p>

Tabela 1 (Continuação)

Autores/ano	Tipo de estudo/amostra	Principais conclusões
Eleid, 2013 <sup>7</sup>	Estudo observacional de 1704 doentes consecutivos com EA grave (AVA < 1,0 cm <sup>2</sup> ) e FEVE preservada ( $\geq 50\%$ ) avaliados através de ecocardiografia bidimensional. Divididos em quatro grupos consoante VESI (< 35 mL/m <sup>2</sup> versus $\geq 35$ mL/m <sup>2</sup> ) e GM (< 40 mmHg versus $\geq 40$ mmHg): <ul style="list-style-type: none"> <li>- 50 doentes com baixo fluxo e alto gradiente (LF/HG);</li> <li>- 53 doentes com baixo fluxo e baixo gradiente (LF/LG);</li> <li>- 352 doentes com fluxo normal e baixo gradiente (NF/LG);</li> <li>- 1249 doentes com fluxo normal e alto gradiente (NF/HG)</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. O grupo NF/LG (21%) foi associado a sobrevida mais favorável com tratamento médico (82 versus 67% no grupo NF/HG, <math>p &lt; 0,01</math>)</li> <li>2. O grupo LF/LG (3%) foi caracterizado por VE menor, <math>Z_{VA}</math> mais elevada, uma FEVE mais baixa, maior prevalência de FA e insuficiência cardíaca, CAS reduzida e sobrevida reduzida (60 versus 82% no grupo NF/HG, <math>p &lt; 0,01</math>)</li> <li>3. Os doentes com FA eram mais velhos, com FC em repouso mais elevadas e uma prevalência aumentada de sintomas</li> <li>4. A sobrevida a dois anos foi de 60% no grupo LF/LG comparado com 85% no grupo NF/LG, 82% no grupo NF/HG e 78% no grupo LF/HG (<math>p &lt; 0,01</math>)</li> <li>5. Os doentes do grupo LF/LG tiveram a maior mortalidade de todas as causas, comparado com todos os grupos</li> <li>6. O padrão de baixo fluxo e baixo gradiente foi o mais forte preditor de mortalidade (<math>p &lt; 0,01</math>)</li> <li>7. SVAC foi associada com uma redução de mortalidade de 69% no grupo LF/LG e NF/HG (<math>p &lt; 0,01</math>), mas não demonstrou benefício na sobrevida dos grupos NF/LG e LF/HG</li> </ol>
Mohty, 2014 <sup>55</sup>	Estudo retrospectivo de 677 doentes com EA grave (AVA $\leq 1$ cm <sup>2</sup> ) com FEVE preservada ( $\geq 50\%$ ) e submetidos a SVAC	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. EA paradoxal teve uma prevalência de 26%</li> <li>2. Após SVAC, 54% dos doentes tiveram <i>mismatch</i> prótese-doente (MPP) (AVAi <math>\leq 0,85</math> cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>)</li> <li>3. Dentro dos doentes com EA-pLFLG, 56% tiveram MPP</li> <li>4. Os doentes com EA-pLFLG e MPP eram significativamente mais velhos e com mais comorbidades, comparados com os doentes sem EA-pLFLG e sem MPP</li> <li>5. A sobrevida a dez anos foi significativamente reduzida nos doentes com EA-pLFLG e MPP comparativamente com os doentes sem EA-pLFLG e sem MPP (38 versus 70%, <math>p = 0,002</math>)</li> <li>6. A coexistência de EA-pLFLG antes da cirurgia e MPP depois da cirurgia está associada a um pior prognóstico</li> </ol>
Clavel, 2014 <sup>41</sup>	Estudo de coorte de 400 doentes com EA moderada a grave divididos em dois coortes: <ul style="list-style-type: none"> <li>- coorte A: 250 doentes consecutivos com EA paradoxal e EA grave com fluxo normal e alto gradiente (NF/HG), submetidos a SVAC;</li> <li>- coorte B: 150 doentes não-consecutivos com EA moderada a grave, FEVE preservado e fluxo normal, submetidos a SVAC</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Os doentes com EA paradoxal tinham maior prevalência de dislipidemia e doença coronária, VESI mais baixo, cavidade ventricular esquerda mais pequena, GM mais reduzidos e <math>Z_{VA}</math> mais elevada, comparativamente aos doentes com NF/HG do coorte A</li> <li>2. O peso das válvulas excisadas foi menor nos doentes com EA paradoxal, bem como a prevalência do fenótipo bicúspide (15 versus 42% nos doentes NF/HG)</li> </ol> <p>Aplicando os valores de <i>cut-off</i> de peso das válvulas excisadas como sendo grave (<math>\geq 2,0</math> g para sexo masculino e <math>\geq 1,2</math> g para sexo feminino), 70% dos doentes com EA paradoxal e 86% dos doentes com NF/HG tinham EA grave</p>
Maes, 2014 <sup>22</sup>	Estudo prospetivo de 349 doentes com EA grave e FEVE preservada. Doentes divididos em dois grupos de acordo com o GM: <ul style="list-style-type: none"> <li>- alto gradiente (n = 144), GM &gt; 40 mmHg;</li> <li>- EA-pLFLG (n = 205), GM <math>\leq 40</math> mmHg</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Os doentes de ambos os grupos apresentavam características clínicas e demográficas semelhantes</li> <li>2. A FA e a DM foram mais prevalentes no grupo da EA paradoxal</li> <li>3. Os doentes com EA paradoxal apresentavam AVAi e IPE maiores, DVEFD e VVEFD reduzidos, VESI mais baixos e <math>Z_{VA}</math> maior, comparativamente aos doentes com alto gradiente</li> <li>4. A sobrevida de todas as causas a quatro anos foi superior nos doentes com EA-EA paradoxal, em comparação com os doentes com alto gradiente</li> <li>5. O GM não mostrou ter qualquer impacto significativo na sobrevida a quatro anos nos doentes com EA grave</li> <li>6. Os doentes com EA paradoxal foram menos referenciados para SVAC do que aqueles com alto gradiente (7 versus 17%, <math>p &lt; 0,01</math>)</li> <li>7. Sobrevida sem SVAC foi superior nos doentes com EA paradoxal comparativamente com os doentes de alto gradiente, na população geral em estudo (<math>p &lt; 0,01</math>) e na população sintomática (NYHA I ou II) (<math>p = 0,002</math>)</li> </ol>



Tabela 1 (Continuação)

Autores/ano	Tipo de estudo/amostra	Principais conclusões
Lauten, 2014 <sup>57</sup>	<p>Estudo prospetivo de 3077 doentes consecutivos do registo <i>Germany Aortic Valve Registry</i> (GARY) submetidos a SVAP. Divididos em três grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– grupo 1: EA grave de baixo gradiente e baixo fluxo (FEVE <math>\leq</math> 40%, GM <math>&lt;</math> 40 mmHg, AVAi <math>\leq</math> 0,6 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>);</li> <li>– grupo 2: EA-pLFLG (FEVE <math>\geq</math> 50%, GM <math>&lt;</math> 40 mmHg e AVAi <math>\leq</math> 0,6 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>);</li> <li>– grupo 3: EA grave de alto gradiente (GM <math>\geq</math> 40 mmHg e AVAi <math>\leq</math> 0,6 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>)</li> </ul>	<p>8. As variáveis independentemente associadas com o resultado clínico foram: idade, volume do VE, presença de DPOC, DM e a classe NYHA</p> <p>9. Nos doentes sintomáticos (NYHA classe I ou II), os fatores que foram considerados preditores independentes do resultado clínico foram: GM, idade, DM e volume do VE</p> <p>10. A SVAC resultou numa melhoria significativa da sobrevida em ambos os grupos</p> <p>11. A magnitude da proteção da SVAC tendeu a ser mais importante nos doentes com alto gradiente do que nos doentes com EA paradoxal, uma vez que estes apresentaram melhor resultado clínico quando não operados</p> <p>12. Oitenta e dois por cento dos doentes com EA paradoxal evoluíram, ao longo do tempo, para uma forma de EA grave com aumento do GM, sendo que metade destes passaram para uma classe de EA grave de alto gradiente</p> <p>13. Nos doentes do grupo de alto gradiente, a minoria que evoluiu para um estado de baixo GM, fê-lo para uma forma «clássica» de EA baixo fluxo e baixo gradiente</p> <p>14. A sobrevida em doentes com EA paradoxal melhora com a SVAC comparativamente com o tratamento médico</p> <p>1. O grupo 1 representava 11,7% da população em estudo, o grupo 2 (EA paradoxal) 20,8% e o grupo 3 60,6%</p> <p>2. Os doentes com EA paradoxal eram ligeiramente mais novos do que os doentes do grupo 3 (<math>p &lt; 0,01</math>) mas mais velhos do que os doentes do grupo 1 (<math>p = 0,001</math>), a prevalência do género feminino foi superior neste grupo e no grupo 3</p> <p>3. As comorbilidades entre o grupo 2 e 3 eram semelhantes, já o grupo 1 apresentava mais comorbilidades do que os outros dois grupos de doentes</p> <p>4. A mortalidade durante o internamento para realização de SVAP foi superior nos doentes do grupo 1 comparativamente ao grupo 3 (<math>p = 0,029</math>), não havendo diferença significativa entre os doentes do grupo 2 e 3 (<math>p = 0,67</math>)</p> <p>5. Após um ano, a diferença entre a mortalidade do grupo 1 e os outros dois grupos tornou-se mais pronunciada (32,3 <i>versus</i> 22,3% [grupo 2], <math>p = 0,01</math> e 19,8% [grupo 3], <math>p &lt; 0,001</math>)</p> <p>6. Não houve diferença significativa entre o grupo 2 e 3 quanto à mortalidade após um ano de SVAP (<math>p = 0,192</math>)</p> <p>7. A taxa de eventos cardíacos e cerebrais <i>major</i> ao fim de um ano de SVAP foi superior nos doentes do grupo 1, comparativamente aos outros dois grupos (grupo 1: 34,5% <i>versus</i> grupo 2: 27,5% [<math>p = 0,021</math>] e grupo 3: 23,8% [<math>p &lt; 0,001</math>])</p> <p>8. A mortalidade durante o internamento teve como preditores independentes a DAC de três vasos, a hipertensão pulmonar e a doença vascular periférica</p> <p>9. Em particular nos doentes com EA paradoxal, a mortalidade durante o internamento teve como preditores independentes a DAC de três vasos (<math>p = 0,018</math>) e a DPOC (<math>p = 0,005</math>)</p>

AVA: área valvular aórtica; AVAi: área valvular indexada; CAS: *compliance* arterial sistémica; DLG: deformação longitudinal global; DM: diabetes *mellitus*; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crónica; DVEFD: diâmetro do ventrículo esquerdo no final da diástole; EA: estenose aórtica; EA-pLFLG: estenose aórtica paradoxal; FA: fibrilhação auricular; FC: frequência cardíaca; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; GM: gradiente médio transvalvular; IPE: índice de perda de energia; LFHG: baixo fluxo, alto gradiente; LFLG: baixo fluxo, baixo gradiente; NFHG: fluxo normal, alto gradiente; NFLG: fluxo normal, baixo gradiente; NYHA: *New York heart association*; RVP: resistência vascular periférica; SC: superfície corporal; SVAC: substituição valvular aórtica cirúrgica; SVAP: substituição valvular aórtica percutânea; TA: tensão arterial; TSVE: trato de saída do VE; VE: ventrículo esquerdo; VPEA: velocidade de pico de ejeção aórtica; VESI: volume ejeção sistólico indexado; VVEFD: volume do ventrículo esquerdo no final da diástole; Z<sub>VA</sub>: impedância valvulo-arterial.

acentuada diminuição do gradiente e por conseguinte uma subestimação da gravidade da doença<sup>9</sup>. Para além disso, a taxa de fluxo transvalvular não depende apenas do volume de ejeção mas também do tempo de ejeção<sup>19</sup>. No entanto, outros fatores como a fibrilhação auricular (FA), a regurgitação mitral, a estenose mitral e a regurgitação tricúspide podem desempenhar um importante papel na redução do volume de ejeção sistólico, contribuindo também para um estado de baixo fluxo e de gradientes valvulares reduzidos<sup>7,16</sup>.

## Características clínicas

Existe uma variabilidade na prevalência da EA paradoxal de 3-35% da população com EA degenerativa grave (Figura 2)<sup>6,7</sup>. Tal discrepância pode ser devida às características das amostras selecionadas<sup>8,16</sup>. Assim, Eleid et al.<sup>7</sup>, num estudo ecocardiográfico de 1704 doentes consecutivos com EA grave e FEVE preservada ( $\geq 50\%$ ), encontraram uma prevalência de apenas 3% de doentes com EA paradoxal. Pelo contrário, Kusunose et al.<sup>6</sup>, num outro estudo ecocardiográfico de 397 doentes com EA, documentaram uma prevalência de 35% de doentes com EA paradoxal. Uma outra análise, com uma amostra baseada em doentes referenciados para cateterismo cardíaco, revelou prevalência da EA paradoxal de 26% dos casos de EA grave<sup>17</sup>, concordante com os estudos ecocardiográficos.

A EA paradoxal parece ser mais frequente no género feminino e nos doentes com idade mais avançada. Em comparação com a forma clássica de EA grave com GM elevado, está associada a uma maior proporção de doentes com antecedentes de hipertensão arterial (HTA), diabetes, FA e doença coronária<sup>6,7,9,10,17,18</sup>. A HTA é frequente nos doentes com EA, no entanto, a tensão arterial (TA) nos doentes com EA paradoxal pode estar pseudonormalizada pelo padrão de baixo fluxo sistólico associado a uma rigidez vascular aumentada<sup>8</sup>. A sintomatologia é consistente com aquela da EA grave clássica, embora seja considerada uma doença de instalação mais insidiosa<sup>1,10</sup>.

## Métodos diagnósticos da estenose aórtica paradoxal

Na suspeita de EA paradoxal, para além da VPEA, dos gradientes transvalvulares aórticos e da AVA é sugerida uma avaliação que considere: a carga vascular; a carga hemodinâmica global do VE; o desempenho do VE para além da FEVE; a geometria do VE e o dano miocárdico<sup>19</sup>.

A ecocardiografia transtorácica é o método de escolha para o estudo hemodinâmico na EA. Não está indicada a utilização por rotina do cateterismo cardíaco, a não ser nos casos em que a ecocardiografia seja não diagnóstica ou em que haja discrepância com os dados clínicos<sup>20,21</sup>.

## Problemática relacionada com o cálculo da área valvular aórtica

A AVA é calculada pela equação de continuidade que deriva dos princípios de conservação de massa. Assim, assume-se

que o volume que passa numa determinada área a montante da válvula aórtica é o mesmo que passa através da válvula. Esta medição é menos dependente do fluxo do que outros parâmetros como a velocidade e os gradientes, mas é suscetível à ocorrência de erros, dado que é uma medida indireta da área valvular. Em primeiro lugar, a equação de continuidade avalia o tamanho do orifício funcional e não do anatómico, uma vez que não leva em consideração o coeficiente de contração orifical. Assim, e em condições de fluxo normal, pensa-se que a subestimação do orifício anatómico por esta equação seja na ordem dos 10-15%<sup>22</sup>. Por outro lado, o volume de ejeção sistólico do VE (numerador da equação de continuidade) é geralmente calculado da ecocardiografia bidimensional, a partir de uma área de secção, assumindo portanto uma forma circular do trato de saída do ventrículo esquerdo (TSVE). Na verdade, Doddamani et al. verificaram, com o recurso à tomografia computadorizada (TC) por multidetores<sup>23</sup> e ecocardiografia tridimensional<sup>24</sup>, que o TSVE é mais frequentemente elipsoide do que circular. Esta imprecisão pode resultar numa subestimação da AVA próxima dos 15%<sup>24</sup>.

Uma vez que a gravidade da EA pode ser sub ou sobrestimada caso o doente tenha, respetivamente, uma grande ou pequena área de superfície corporal (SC), torna-se essencial indexar a área valvular à área de SC (AVAi), embora se assinale que nos extremos da SC a indexação pode não ser apropriada<sup>1</sup>.

A avaliação da consistência entre os critérios ecocardiográficos para estratificar a gravidade da EA (AVA por equação da continuidade, VPEA e GM), foi estabelecida após uma análise de 3482 ecocardiogramas de doentes com uma boa função sistólica global do VE e uma AVA  $< 2 \text{ cm}^2$ . Foi demonstrado que o critério da AVA  $\leq 1 \text{ cm}^2$  sobrestimou a gravidade da EA, em comparação aos outros dois (VPEA  $\geq 4 \text{ m/s}$ ; GM  $\geq 40 \text{ mmHg}$ ). Assim, os autores sugeriram que o ponto de corte da AVA para definir a EA grave deveria ser  $< 0,8 \text{ cm}^2$ , que corresponderia mais frequentemente a uma VPEA  $\geq 4 \text{ m/s}$  e a um GM  $\geq 40 \text{ mmHg}$ . Assinala-se como limitação que os autores não apresentaram resultados clínicos desta reclassificação<sup>25</sup>.

Em resumo, apesar de a AVA ser um parâmetro essencial para a estratificação da gravidade de um doente com EA, é uma metodologia com limitações importantes.

A ecocardiografia tridimensional surge como uma alternativa à avaliação da AVA pela equação de continuidade<sup>26</sup>. Foi demonstrada uma maior acurácia na avaliação da AVA e na classificação da gravidade da EA por ecocardiografia tridimensional, comparativamente à equação de continuidade e aos métodos volumétricos por ecocardiografia bidimensional<sup>26</sup>.

A AVA projetada (AVA<sub>proj</sub>) é uma outra forma de estimar a AVA, aplicada na situação em que há um baixo fluxo sistólico e geralmente disfunção sistólica associada. É baseada no cálculo da AVA a um fluxo sistólico considerado normal (250 ml/ms) através da fórmula AVA<sub>proj</sub> = AVA<sub>resouso</sub> + CV (250 x Q<sub>repouso</sub>), em que CV representa a *compliance* valvular e Q<sub>repouso</sub> o fluxo sistólico de ejeção em repouso. A AVA<sub>proj</sub> parece representar uma boa alternativa aos parâmetros ecocardiográficos obtidos durante uma ecocardiografia de sobrecarga farmacológica com dobutamina<sup>27</sup>.

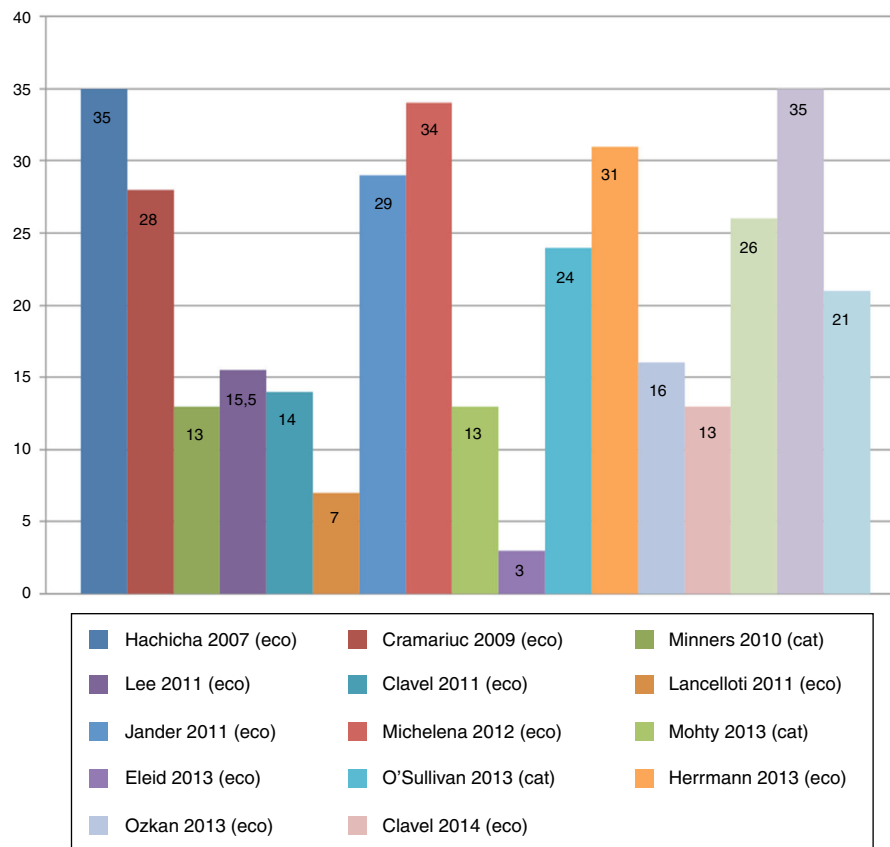


Figura 2 Prevalência da EA paradoxal em percentagem em doentes com EA grave.

### Importância da avaliação do componente vascular

Nos doentes com EA paradoxal as alterações vasculares são particularmente significativas. É recomendada a avaliação concomitante da TA periférica e é também sugerida a estimativa da *compliance* arterial sistémica (CAS) e das resistências vasculares periféricas (RVP)<sup>19</sup>. É importante assinalar que a avaliação ecocardiográfica de um doente com fluxo sistólico reduzido deverá ser realizada sob um perfil tensional controlado<sup>19,28</sup>.

A impedância valvuloarterial ( $Z_{VA}$ ) avalia de forma simples e não invasiva o conceito da dupla carga hemodinâmica (vascular e valvular) sobre o VE. É calculada dividindo a pressão sistólica do VE (pressão arterial sistólica + gradiente médio transvalvular) pelo VESI<sup>29,30</sup>. Foi demonstrado que este parâmetro tem valor prognóstico<sup>29</sup>, bem como é um bom marcador de disfunção miocárdica<sup>31</sup>. Foi recentemente publicada uma subanálise do estudo multicêntrico *Simvastatin Ezetimib in Aortic Stenosis* (SEAS)<sup>32</sup>, em que a  $Z_{VA}$  foi considerada a principal determinante de disfunção ventricular em doentes assintomáticos com EA grave. Hachicha et al.<sup>29</sup>, num estudo retrospectivo, identificaram um valor de  $Z_{VA} > 4,5$  mmHg/ml m<sup>2</sup> como indicativo de uma pós-carga do VE gravemente aumentada, estando associado a um aumento de 2,8 e 3,7 vezes da mortalidade de todas as causas e causa cardiovascular, respetivamente. Neste mesmo estudo, a elevação da  $Z_{VA}$  foi notória em 72% dos doentes com EA paradoxal<sup>29</sup>, tendo sido posteriormente documentado que os doentes com EA paradoxal apresentaram uma

$Z_{VA}$  superior, em comparação com os doentes com EA grave clássica<sup>10</sup>. Em contraponto, foi estimado que a  $Z_{VA}$  não foi um bom preditor de mortalidade a longo prazo após o tratamento cirúrgico<sup>30</sup>.

### Quantificação da função intrínseca do ventrículo esquerdo

A disfunção ventricular sistólica avaliada pela FEVE é uma recomendação classe I para a substituição valvular aórtica em doentes com EA grave, independentemente da sintomatologia associada, de acordo com as recomendações europeias e americanas<sup>1,3</sup>. Apesar de muito utilizada, é suscetível a erros de medição e está longe de ser considerada um indicador preciso da contratilidade do VE<sup>19</sup>. Esta observação traduz a necessidade de uma avaliação mais discriminativa da função ventricular, em particular nos doentes com EA paradoxal recorrendo a outros parâmetros<sup>19</sup>.

A deformação longitudinal global (DLG) é uma forma de complementar a avaliação da função miocárdica, baseada na metodologia de *speckle-tracking*<sup>33</sup>. Este parâmetro parece menos influenciado pela geometria do VE, e é considerado superior à FEVE na avaliação e quantificação da função miocárdica intrínseca<sup>19</sup>. Vários estudos têm vindo a demonstrar que o DLG é um marcador precoce de disfunção do VE, que diminui gradualmente com a progressão da gravidade de EA<sup>19</sup>. No estudo de Lancellotti et al.<sup>34</sup>, um valor de DLG  $\leq 15,9\%$  associou-se a uma taxa mais elevada de eventos

cardiovasculares em doentes com EA. A heterogeneidade segmentar da DLG foi demonstrada no contexto da EA<sup>35</sup>, sendo a redução da DLG mais evidente nos segmentos basais. O uso dos parâmetros de deformação global e regional na EA paradoxal não está totalmente esclarecido, existindo uma falta de consenso sobre o valor adicional destes parâmetros no diagnóstico, estratificação de risco e prognóstico. No entanto, no estudo de Kusunose et al.<sup>6</sup>, a DLG foi um fator preditor independente de mortalidade (HR 1,05; intervalo de confiança 95% 1,03-1,07;  $p < 0,01$ ), sendo que um ponto de corte de -12,1% esteve associado a um aumento significativo da ocorrência de morte. As mesmas conclusões foram observadas por Sato et al.<sup>36</sup>, embora com um valor discriminativo de -17% para a previsão de eventos cardiovasculares. Assim, estes autores sugerem que a avaliação da DLG em doentes com EA paradoxal possa vir a ter um papel importante na estratificação de risco.

### Avaliação do dano miocárdico

O stress prolongado sobre as fibras miocárdicas leva a dano celular e morte por apoptose. A fibrose miocárdica intersticial é, portanto, um achado habitual na ressonância magnética cardíaca e no estudo histológico<sup>19</sup>, e está associada a um risco de manutenção da disfunção do VE mesmo após substituição cirúrgica da válvula aórtica<sup>37</sup>.

Os biomarcadores de fácil acesso como o *brain natriuretic peptide* (BNP) e o *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* (NT-proBNP) refletem a disfunção sistólica e diastólica do VE de tal modo que, quanto maior a sua elevação, mais grave a sintomatologia e pior o prognóstico<sup>37,38</sup>. Convém assinalar que os peptídeos não avaliam a gravidade da EA diretamente, mas sim o desempenho miocárdico, não sendo portanto específicos da EA<sup>19,38</sup>.

### Novos parâmetros de avaliação da estenose aórtica paradoxal

Atualmente, novos índices de avaliação da EA têm surgido para melhorar a compreensão desta doença.

O grau de calcificação da válvula aórtica é um forte preditor da rápida progressão da doença<sup>19</sup>. Apesar de poder ser avaliado semiquantitativamente através da ecocardiografia, a TC permite uma análise mais precisa e quantitativa do grau de calcificação<sup>19</sup>. Um score de cálcio  $> 1000$  AU confirma uma calcificação grave da válvula aórtica, de acordo com as recomendações americanas de cardiologia<sup>3</sup>. Este método não é influenciado pelas características hemodinâmicas, tendo por isso utilidade na avaliação de estados de baixo fluxo, como na EA paradoxal<sup>39</sup>. Messika-Zeitoun et al.<sup>40</sup> demonstraram uma forte associação entre a calcificação aórtica e a AVA ( $r = -0,79$ ,  $p < 0,01$ )<sup>40</sup>.

Clavel et al., num estudo de 250 doentes consecutivos submetidos a substituição valvular aórtica cirúrgica (SVAC), avaliaram o peso das válvulas excisadas<sup>41</sup>. Em 70% dos doentes com EA paradoxal a EA aórtica foi considerada grave, com base no peso das válvulas aórticas retiradas durante a cirurgia de substituição valvular. Tratou-se de uma percentagem semelhante à encontrada nos doentes com a EA grave clássica de alto gradiente (86%)<sup>41</sup>. Este estudo reafirma que uma grande proporção de doentes com EA paradoxal têm,

efetivamente, uma forma grave de EA, e aponta limitações aos métodos ecocardiográficos, nomeadamente aos gradientes valvulares para a estratificação dos doentes com EA<sup>41</sup>.

As recomendações atuais não diferenciam entre a forma de quantificação da AVA, ou por cateterismo ou por ecocardiografia com Doppler. A determinação da AVA pode ser realizada de forma invasiva, através da fórmula de Gorlin<sup>20</sup>. Assinala-se que esta fórmula é dependente do fluxo sistólico e é considerada pouco adequada para a avaliação de estados de débito cardíaco reduzido. O método baseado no Doppler estima o gradiente de pressão através da válvula, a partir do valor máximo da velocidade do fluxo sistólico, ao nível da *vena contracta*, enquanto o método invasivo determina o gradiente de pressão entre o VE e a Ao ascendente, a vários centímetros da válvula<sup>19</sup>. A energia total do fluxo sistólico aórtico advém da energia cinética e estática (pressão). A convergência de fluxo através da válvula estenótica converte a energia estática em energia cinética, com uma redução da pressão ao nível da *vena contracta*. Quando a velocidade diminui distalmente à estenose, parte da energia é convertida de novo em energia estática devido a um fenómeno chamado recuperação de pressão<sup>42</sup>. A implicação clínica do fenómeno da recuperação de pressão é que a AVA calculada por Doppler é subestimada em relação à AVA calculada por método invasivo<sup>28</sup>. Para ultrapassar esta limitação, Garcia et al., em 2003, desenvolveram um novo índice, denominado índice de perda de energia (IPE)<sup>43</sup>, para ajustar a medição da AVA ao fenómeno da recuperação da pressão na Ao torácica ascendente<sup>28</sup>. O IPE calculado pela fórmula:  $(AVA \times A_A / A_A - AVA)$ , em que  $A_A$  é a área da Ao torácica ascendente, medida 1 cm após a junção sinotubular<sup>19,43</sup>. Este índice mostrou ter uma boa associação ao prognóstico dos doentes com EA grave, particularmente quando  $\leq 0,6 \text{ cm}^2 / \text{m}^2$ <sup>44</sup>. Na EA paradoxal, este índice revela utilidade, aproximando-se de medições da AVA pelo estudo invasivo, e parecendo acrescentar um significado prognóstico<sup>28</sup>, sendo que alguns autores sugerem o seu uso de forma rotineira na avaliação da gravidade da EA, particularmente na presença de uma diâmetro reduzido da Ao torácica ( $< 30 \text{ mm}$ )<sup>42</sup>.

Tal como referido previamente, EA é atualmente considerada uma doença vascular sistémica, com aumento da rigidez vascular sistémica. Estudos recentes demonstraram que é possível avaliar a mecânica vascular da Ao por ecocardiografia com a metodologia de *speckle tracking* – marcador imagiológico da rigidez vascular<sup>45,46</sup>. Foi demonstrado que os doentes com EA apresentam valores de mecânica da Ao reduzidos, quando comparado aos doentes com insuficiência aórtica<sup>45</sup>. Para além disso, os doentes com EA moderada a grave e baixo fluxo de ejeção apresentaram valores mais reduzidos da mecânica da Ao, do que aqueles com fluxo sistólico considerado normal<sup>46</sup>. A avaliação da mecânica vascular por *speckle-tracking* apesar de promissora é uma metodologia apenas investigacional, dadas as limitações relacionadas com a necessidade de uma boa janela acústica da Ao e do tempo prolongado para análise.

Novos marcadores, como neuro-hormonas, adipocinas e moduladores da matriz extracelular, têm sido recentemente identificados como fatores prognósticos e diagnósticos da EA grave com FEVE preservada, baixo fluxo e alto gradiente<sup>47</sup>. A sua utilidade no futuro para a abordagem dos doentes com EA-paradoxal poderá ser também alvo de investigação.



## Abordagem diagnóstica

Quando na avaliação de um doente com EA existirem valores discordantes entre a AVA e o GM ( $AVA \leq 1\text{cm}^2$  e  $GM < 40\text{mmHg}$ ), num contexto de boa função sistólica do VE mas com reduzido fluxo sistólico de ejeção ( $VESI \leq 35\text{ml/m}^2$ ), deve ser equacionada a hipótese de EA paradoxal. De acordo com Pibarot et al., em 2012<sup>48</sup>, torna-se essencial uma abordagem sistematizada (Figura 3). Desde logo, será necessário excluir multimorbilidade associada (doença valvular mitral e tricúspide significativas), erros de medição e o incorreto alinhamento da amostra Doppler. A avaliação ecocardiográfica deve ser realizada sob perfil normotensivo. A AVA deve ser indexada à SC e valorizada tendo em conta o IMC, sendo que um valor  $\leq 0,6\text{cm}^2/\text{m}^2$  traduz uma EA grave. São achados sugestivos de EA paradoxal grave sinais de remodelagem do VE. Nos casos em que a gravidade da EA não está totalmente estabelecida, informação adicional pode ser obtida através da avaliação de outros parâmetros, como o score de cálcio da válvula aórtica, da AVA anatómica, da  $Z_{VA}$ , do IPE e dos índices de deformação, que ao estarem alterados são sugestivos de gravidade e, neste contexto, de EA paradoxal<sup>19</sup>.

## Prognóstico

Vários estudos apontam que o fenótipo de baixo fluxo sistólico e o baixo gradiente transvalvular, na presença de uma boa função sistólica global, possam ser marcadores de um mau prognóstico. Assim,

- Hachicha et al.<sup>8</sup>, num estudo retrospectivo de 512 doentes consecutivos com EA grave e FEVE preservada, demonstraram que um estado de baixo fluxo ( $VESI \leq 35\text{ml/m}^2$ ) esteve associado a um pior prognóstico ao final de três anos;
- Mohty et al.<sup>17</sup> observaram em 768 doentes com EA grave e FEVE preservada que a condição de baixo fluxo e baixo gradiente, após ajuste para outros fatores, estava independentemente associada a uma sobrevida reduzida a longo prazo;
- Eleid et al.<sup>7</sup> demonstraram, com um estudo observacional de 1704 doentes consecutivos com EA grave e FEVE preservada, que o padrão fenotípico de baixo fluxo e baixo gradiente foi o mais forte preditor de mortalidade;
- Lancellotti et al.<sup>49</sup>, num estudo prospetivo de 150 doentes consecutivos com EA grave, mostraram que os doentes com baixo fluxo e baixo gradiente tiveram um pior resultado clínico, comparativamente aos doentes de fluxo normal e baixo gradiente. Tanto o baixo fluxo como o baixo gradiente foram considerados preditores independentes de mau prognóstico;
- Herrmann et al.<sup>50</sup>, no estudo *Placement of AoRTic TraNscathetER Valve Trial Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve* (PARTNER), de 971 doentes com EA grave, demonstraram que apenas o baixo fluxo era preditor independente de mortalidade em todos os coortes (coorte A: doentes de alto risco, coorte B: doentes inoperáveis). Para além disso, foi demonstrado que a mortalidade de todas as causas a dois anos foi significativamente superior nos

doentes com baixo fluxo, comparativamente com aqueles de fluxo normal.

É, portanto, relativamente consensual na literatura que os estados de fluxo sistólico reduzido, em contexto de EA grave e boa função sistólica global, estejam associados a um pior prognóstico a médio-longo prazo<sup>10</sup>. Os eventos cardiovasculares ocorreram mais frequentemente em doentes com EA paradoxal do que naqueles com EA e fluxo normal<sup>13,51</sup>. Foi também constatado que a sobrevida a um e a cinco anos destes doentes é menor do que nos doentes com EA moderada, de acordo com um estudo retrospectivo de 1589 doentes de Clavel et al.<sup>10</sup>.

De salientar no entanto, um perspetiva diferente. Num estudo recente, Maes et al.<sup>22</sup> avaliaram prospetivamente 349 doentes com EA grave e FEVE preservada, dividindo os doentes em dois grupos consoante o GM ( $>$  ou  $\leq 40\text{mmHg}$ ). Foi demonstrado que a sobrevida de todas as causas a quatro anos foi superior nos doentes com EA paradoxal, em comparação com doentes com EA grave clássica de alto gradiente. Assim, neste estudo<sup>22</sup>, o prognóstico dos doentes com EA paradoxal foi mais favorável, particularmente quando comparado com o prognóstico dos doentes com EA grave e alto gradiente.

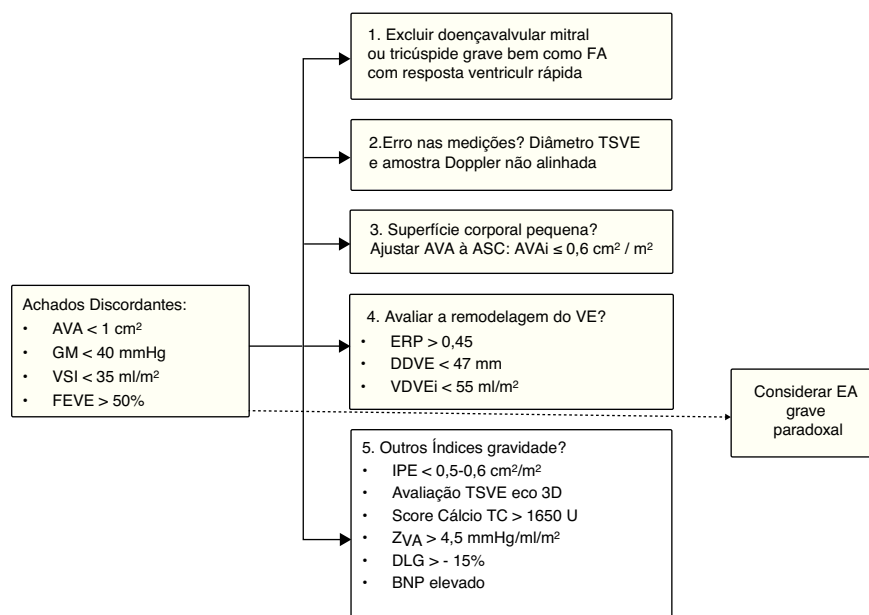
Concordante com este estudo, um trabalho de Jander et al.<sup>52</sup>, baseado numa subanálise do estudo SEAS, demonstrou que os doentes com EA paradoxal tiveram um resultado clínico semelhante ao dos doentes com EA moderada.

## História natural

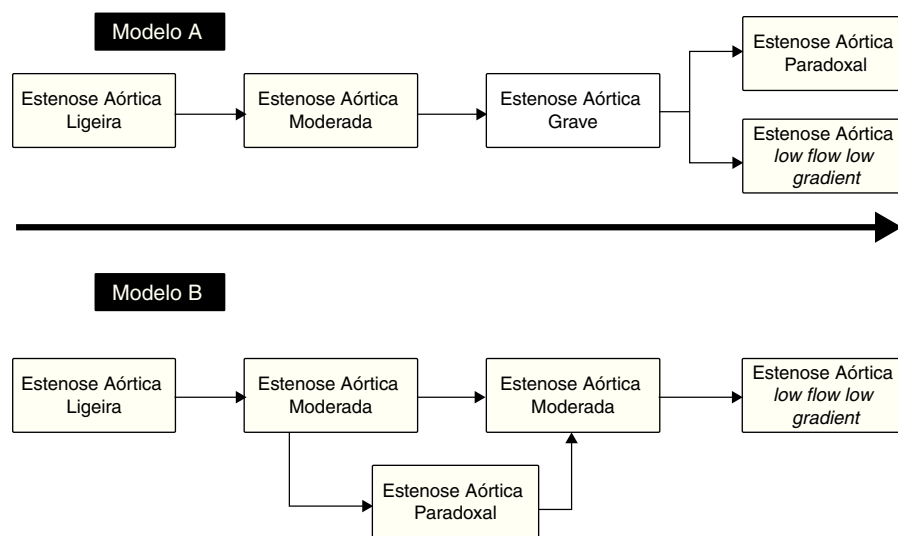
A história natural dos doentes com EA paradoxal tem sido objeto de intensa discussão desde 2007 e, como referido no final da secção anterior, parece existir uma mudança no paradigma da doença. Assim, como descrito no *modelo A* (Figura 4), após uma fase em que a EA atinge critérios de gravidade e na ausência de tratamento específico, o doente poderá evoluir do ponto de vista fenotípico para uma forma em que predomina a dilatação e a disfunção sistólica VE, com redução subsequente do fluxo sistólico e dos gradientes transvalvulares. Os trabalhos iniciais de Hachicha et al.<sup>8</sup> e de Lancellotti et al.<sup>49</sup> sugerem que os doentes com EA grave possam evoluir também para uma forma fenotípica diferente. Desta forma, a EA paradoxal representa uma fase muito avançada de doença valvular aórtica, à custa de uma marcada fibrose intersticial do VE, uma redução do tamanho da cavidade e um aumento da rigidez vascular sistémica. Tais alterações condicionam uma redução do fluxo sistólico de ejeção do VE, com uma consequente diminuição dos gradientes e da abertura valvular aórtica. Como descrito previamente, o facto dos doentes com EA paradoxal apresentarem um pior prognóstico, quando comparados com os doentes com EA clássica grave (alto gradiente) corrobora este modelo.

Dados recentes apontam, no entanto, para uma evolução diferente da doença – *modelo B* (Figura 4). Maes et al.<sup>22</sup> sugerem que os doentes com EA paradoxal representam um estágio intermédio na progressão para uma forma de EA grave com gradientes elevados. O prognóstico dos doentes com EA paradoxal assemelha-se aos doentes com EA moderada e é melhor do que nas formas graves (com alto





**Figura 3** Esquema de abordagem diagnóstica da EA paradoxal, adaptado de Pibarot et al.<sup>48</sup>. Legenda: AVA: área valvular aórtica; AVAi: área valvular aórtica indexada à superfície corporal; ASC: área de superfície corporal; BNP: péptido natriurético cerebral; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DLG: deformação longitudinal global; EA: estenose aórtica; ERP: espessura relativa das paredes; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; GM: gradiente médio; IPE: índice de perda de energia; TC: tomografia computadorizada; TSVE: trato de saída do ventrículo esquerdo; VDVEi: volume diastólico do ventrículo esquerdo indexado à área de superfície corporal; VE: ventrículo esquerdo; VSI: volume de ejeção indexado; Z<sub>VA</sub>: impedância valvuloarterial.



**Figura 4** História natural da estenose aórtica (modelo A e modelo B).

gradiente) da EA. Para além disso, os doentes com EA grave evoluem, na ausência de um tratamento de substituição valvular, para um fenótipo de baixo fluxo, baixo gradiente, e não para uma forma paradoxal. De acordo com estes autores, provavelmente o conceito de EA paradoxal será o resultado das imprecisões da equação de continuidade para o cálculo da AVA discutidas acima.

## Tratamento

A EA paradoxal não pode ser analisada como uma doença isolada da válvula aórtica, mas antes uma doença vascular

sistémica envolvendo um processo de atero e de arterioesclerose. Para além disso, as manifestações clínicas na EA dependem também da remodelagem ventricular e de um bom desempenho do VE<sup>8</sup>. O tratamento deve, então, ser dirigido a todos esses fatores<sup>8</sup>.

## Componente vascular

Quanto ao componente vascular, de um ponto de vista clínico, será importante otimizar a TA<sup>8,53</sup>. O tratamento anti-hipertensor diminui a pós-carga, reduz as pressões de enchimento do VE, bem como diminui a pressão a nível das

artérias pulmonares<sup>53</sup>. De acordo com as recomendações europeias e americanas<sup>1,3</sup>, não há preferência por uma ou outra classe de fármacos anti-hipertensores nos doentes com EA. Ainda assim, nos doentes com EA paradoxal é necessário precaução com o uso de diuréticos, pela redução importante da pré-carga, que pode gerar ainda maior redução do volume de ejeção sistólico. O uso de fármacos vasodilatadores arteriais aparentemente não tem contra-indicação neste grupo de doentes. Esse conceito provém, no entanto, de um estudo em contexto agudo, com o uso de um fármaco por via endovenosa, o nitroprussiato de sódio. Assim, Eleid et al.<sup>53</sup>, num estudo prospetivo de 24 doentes, demonstraram que a utilização do nitroprussiato de sódio resultou na diminuição da pós-carga global do VE em doentes com EA paradoxal, sem efeitos secundários significativos.

### Componente valvular

Como foi previamente referido, a EA grave paradoxal pode ser indicativa de um estágio de doença mais avançado e, portanto, com um pior prognóstico<sup>8,41,50</sup>. Assim, na presença de sintomatologia típica e ausência de contra-indicações, os doentes devem ser submetidos a SVAC<sup>8,17,41,50,54</sup>. De acordo com as recomendações europeias e americanas, para casos sintomáticos confirmados de EA grave, com baixo fluxo e baixo gradiente apesar de FEVE preservada, a SVAC é uma recomendação de classe IIIa<sup>1,3</sup>. No entanto, foi constatado que os doentes com EA paradoxal são menos vezes referenciados para cirurgia<sup>8,10,17,28</sup>. Tal acontece quer pela subestimação da gravidade da EA pelos métodos de avaliação rotineiramente utilizados (velocidade de ejeção do VE, GM e área valvular), quer pelo contexto epidemiológico da doença<sup>10,17,41</sup>.

### Substituição valvular aórtica cirúrgica

Nos doentes com EA paradoxal, a SVAC mostrou ser superior ao tratamento médico, bem como melhorou o prognóstico. Tal é corroborado por diversos autores, assim:

- Hachicha et al.<sup>8</sup>, num estudo retrospectivo de 512 doentes consecutivos com EA grave e FEVE preservada, observaram que os doentes com baixo fluxo tratados medicamente tiveram pior prognóstico a três anos do que aqueles tratados cirurgicamente (58 *versus* 93%,  $p < 0,01$ );
- Clavel et al.<sup>10</sup> demonstraram, num estudo retrospectivo de 1589 doentes com EA moderada a grave e FEVE > 50%, que a SVAC foi um preditor independente de sobrevida no grupo com EA-paradoxal (Figura 5);
- Mohty et al.<sup>17</sup>, num estudo observacional de 768 doentes com EA grave e FEVE > 50%, divididos em quatro grupos consoante o GM (< *versus*  $\geq 40$  mmHg e o VESI < *versus*  $\geq 35$  mL/m<sup>2</sup>), descreveram que os doentes com baixo fluxo e baixo gradiente apresentaram melhor sobrevida a longo prazo quando submetidos a SVAC, em comparação com os doentes que permanecem em tratamento médico;
- Ozkan et al.<sup>54</sup> demonstraram, num estudo prospetivo de 260 doentes com EA grave sintomática, GM < 40 mmHg e FEVE  $\geq 50\%$ , que a SVAC esteve associada a um prognóstico mais favorável, sendo que os doentes tratados

medicamente tiveram uma mortalidade duas vezes superior aos submetidos a SVAC;

- Eleid et al.<sup>7</sup>, num estudo observacional de 1704 doentes consecutivos com EA grave e FEVE preservada, divididos em quatro grupos consoante o VESI e o GM, demonstraram que a SVAC foi associada a uma redução da mortalidade no grupo de doentes com baixo fluxo e baixo gradiente.

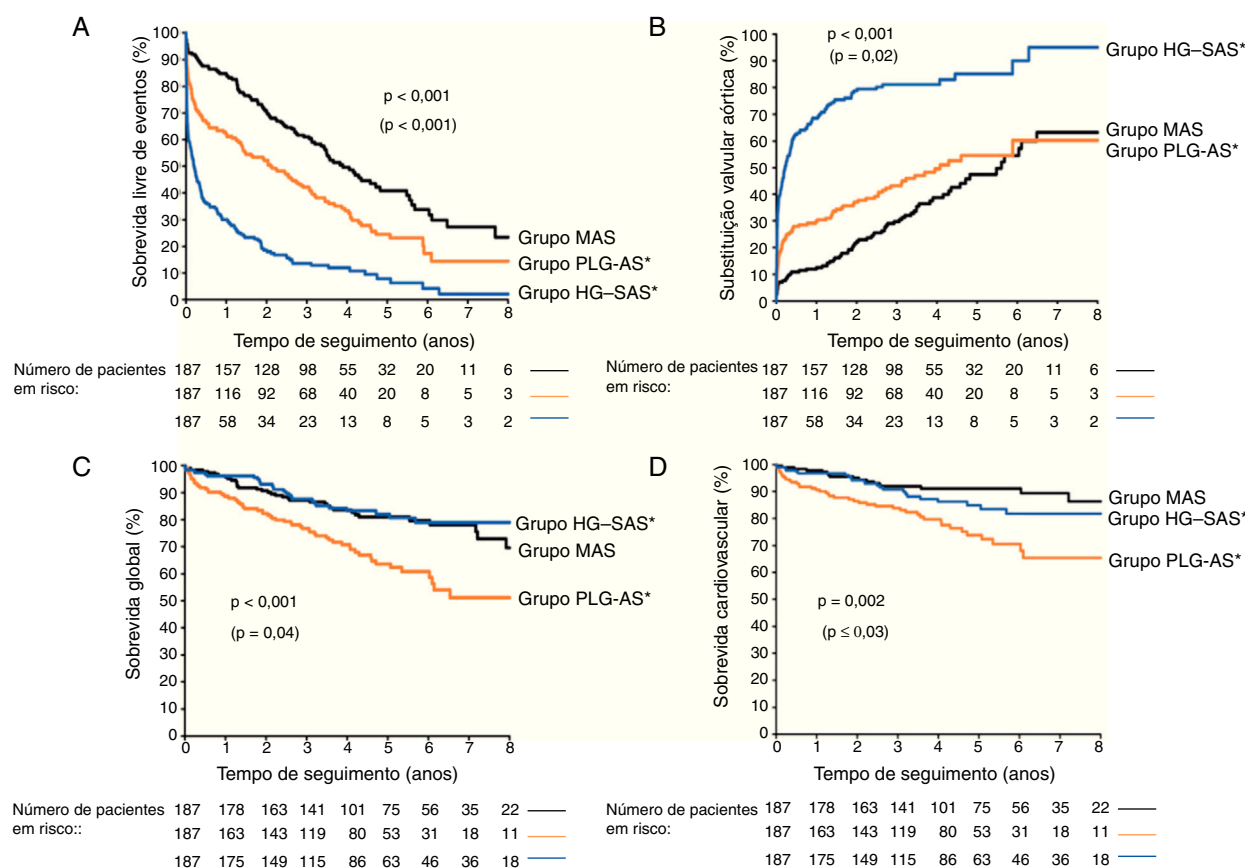
No entanto, Maes et al.<sup>22</sup>, num estudo prospetivo de 349 doentes com EA grave e FEVE preservada, demonstraram que a sobrevida sem tratamento cirúrgico (SVAC) foi superior nos doentes com EA paradoxal, comparativamente aos doentes com EA grave clássica de alto gradiente. Assinala-se que, neste estudo, o estado de baixo fluxo sistólico do VE não influenciou o prognóstico. Apesar disso, quando submetidos a SVAC, todos os grupos de doentes demonstraram melhoria significativa da sobrevida<sup>22</sup>. No mesmo estudo<sup>22</sup>, referem ainda que a sobrevida em doentes com EA paradoxal melhora com SVAC, comparativamente com o tratamento médico.

Importa referir, contudo, que a mortalidade operatória dos doentes com EA paradoxal é superior quando comparada com os doentes com EA grave de alto gradiente<sup>17</sup>. As causas prováveis para esse aumento de mortalidade prendem-se com a idade mais avançada, maior multimorbilidade cardiovascular e não cardiovascular, e, como explicado previamente, a um possível estágio mais avançado de doença<sup>17</sup>. Para além disso, os doentes com EA paradoxal são suscetíveis a um *mismatch* entre o doente e a prótese (PPM) (AVAi  $\leq 0,85$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>), sendo a combinação de EA paradoxal e *mismatch* pós-operatório associada a um pior prognóstico<sup>55</sup>.

### Substituição valvular aórtica percutânea

Nos doentes que não apresentam condições (contra-indicação ou alto risco cirúrgico) para serem submetidos a SVAC, a substituição valvular aórtica percutânea (SVAP) pode também ser uma alternativa<sup>1</sup>. A SVAP demonstrou melhores resultados em termos prognósticos e de sobrevida a longo prazo, comparativamente ao tratamento médico, obtendo resultados nos doentes com EA paradoxal comparáveis aos doentes com EA grave clássica, como mostram os seguintes estudos:

- O'Sullivan et al.<sup>56</sup>, num estudo retrospectivo de 354 doentes com EA grave submetidos a SVAP, demonstraram que a SVAP em doentes com EA paradoxal teve taxas de mortalidade comparáveis às da EA grave clássica;
- Herrmann et al.<sup>50</sup>, numa análise do estudo PARTNER de 971 doentes aleatorizados com EA grave, demonstraram que nos doentes com EA paradoxal a SVAP apresentou uma redução da mortalidade comparativamente ao tratamento médico, de 73% para 43% ( $p < 0,01$ ), em doentes inoperáveis;
- Lauten et al.<sup>57</sup>, num estudo prospetivo de 3077 doentes consecutivos do registo *Germany Aortic Valve Registry* (GARY), submetidos a SVAP, demonstraram que o resultado clínico entre os doentes com EA paradoxal e EA grave clássica é comparável, não havendo diferença significativa entre estes dois grupos de doentes quanto à mortalidade um ano após o procedimento.



**Figura 5** Análise Kaplan-Meier combinada de eventos, SVAC, sobrevida global e sobrevida cardiovascular. Figura do estudo de Clavel et al.<sup>10</sup>, publicado com a permissão da Elsevier. Nesta análise é possível observar que, em A, a sobrevida livre de eventos a um e a cinco anos de seguimento foi de 63 e 24%, respetivamente para EA paradoxal, versus 30 e 9%, para a EA grave e alto gradiente, e 85 e 41% para a EA moderada ( $p < 0,01$ ). Em B, é possível constatar que o grupo de doentes com EA paradoxal foi menos referenciado para SVAC, comparativamente com os doentes com EA grave e alto gradiente. No entanto, foram submetidos a SVAC mais frequentemente do que os doentes com EA moderada<sup>10</sup>. Quanto à sobrevida global e cardiovascular, observada em C e D, esta foi mais reduzida para os doentes com EA paradoxal comparativamente aos doentes com EA grave de alto gradiente e EA moderada. HG-SAS, estenose aórtica severa alto gradiente; MAS, estenose aórtica moderada; PLG-AS, estenose aórtica paradoxal. \* Valor de p estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ) em comparação com o grupo de doente com estenose aórtica moderada.

A decisão de optar pelo SVAP nos doentes com EA paradoxal depende de um grupo de trabalho multidisciplinar (*Heart Team*), que define, localmente e caso a caso, as indicações e contraindicações para a substituição valvular aórtica<sup>1</sup>. Assinala-se ainda que de uma outra análise do estudo PARTNER não foram registadas diferenças significativas na mortalidade em doentes de alto risco entre SVAC e SVAP (39 versus 38,3%,  $p = 0,69$ ), mantendo em aberto a discussão sobre qual o melhor método terapêutico nos doentes com EA paradoxal<sup>49</sup>.

De uma forma resumida, a literatura parece relativamente unânime quanto à necessidade de substituição valvular aórtica (cirúrgica ou percutânea), num doente sintomático com EA paradoxal<sup>1</sup>. Tal como foi desenvolvido acima, ambas as opções demonstraram uma melhoria do prognóstico, da sobrevida e do resultado clínico em doentes com EA paradoxal comparativamente com o tratamento médico. A decisão do método terapêutico final dependerá da avaliação do risco cirúrgico do doente e das condições logísticas de cada centro<sup>1</sup>.

## Discussão

A EA paradoxal foi descrita pela primeira vez em 2007 e as características fenotípicas foram corroboradas por diferentes grupos. Há, no entanto, questões relacionadas com as inconsistências da equação da continuidade e o cálculo da AVA que podem explicar os achados discordantes característicos deste fenótipo e reclassificar formas de EA grave em EA moderada. Assim, surgiram outros métodos de diagnósticos não invasivos, importantes para corroborar o fenótipo paradoxal de EA grave, dos quais se destacam a avaliação da remodelagem ventricular esquerda, do componente vascular, a avaliação da AVA e do TSVE pelos métodos tridimensionais (tomográficos e não tomográficos), e a determinação do score de cálcio na válvula aórtica.

Os dados apresentados parecem conferir um prognóstico reservado aos doentes com EA paradoxal, embora não seja clara qual a fase evolutiva na história natural da estenose valvular aórtica (modelo A versus B) (Figura 4).

É de assinalar que a maior parte dos estudos assinados apontem para um melhor prognóstico dos doentes com EA paradoxal quando submetidos a um tratamento de substituição valvular, quando comparados com o tratamento médico. É, portanto, reconhecido nos documentos orientadores sobre doença valvular, europeu e americano, que a EA paradoxal tem uma indicação classe IIa (embora com nível de evidência C) para substituição valvular aórtica, na presença de sintomas. Importa recordar as limitações associadas aos estudos que avaliaram o impacto prognóstico da substituição valvular nos doentes com EA paradoxal e que estão sumariados na [Tabela 1](#), nomeadamente com a seleção dos doentes, com o desenho dos estudos (um único centro, análises retrospectivas, falta de aleatorização) e com a existência de variáveis de confundimento.

## Conclusões

O fenótipo de EA paradoxal caracterizado por um baixo volume sistólico de ejeção e baixo gradiente é frequente nos doentes com EA e boa função sistólica do VE. É reconhecido que os erros de medição, as inconsistências da equação da continuidade e o descontrolo tensional podem ser responsáveis por achados contraditórios na avaliação de um doente com EA. Embora a literatura não seja consensual, o prognóstico da EA paradoxal sintomática é desfavorável. No doente com EA paradoxal sintomática, a terapêutica de substituição valvular poderá ser equacionada.

## Limitações

A presente revisão incluiu apenas artigos aceites para publicação até dezembro de 2014. Assinalamos que a representatividade dos estudos na avaliação da qualidade foi baixa (25% do total de artigos).

## Contribuições

RC realizou a pesquisa bibliográfica, elaborou a síntese da literatura e redigiu uma primeira versão do manuscrito. RT idealizou a revisão, discutiu ativamente os resultados, modificou o documento inicial para a primeira submissão e elaborou a resposta aos revisores. MJV realizou a avaliação da qualidade dos estudos e teve um papel importante na elaboração da resposta aos revisores. LG participou ativamente na discussão dos resultados e na correção do manuscrito.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não terem nenhum conflito de interesse.

## Apêndice. Material adicional

Pode consultar o material adicional para este artigo na versão eletrónica disponível em <http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2016.09.010>.

## Referências

- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:2451–96.
- lung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8:162–72.
- Nishimura R, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:e57–185.
- Carabello B, Green LH, Grossman W, et al. Hemodynamic determinants of prognosis of aortic valve replacement in critical aortic stenosis and advanced congestive heart failure. *Circulation*. 1980;62:42–8.
- Pibarot P, Dumesnil JG. Low-flow, low-gradient aortic stenosis with normal and depressed left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1845–53.
- Kusunose K, Goodman a, Parikh R, et al. Incremental prognostic value of left ventricular global longitudinal strain in patients with aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:938–45.
- Eleid MF, Sorajja P, Michelena HI, et al. Flow-gradient patterns in severe aortic stenosis with preserved ejection fraction: Clinical characteristics and predictors of survival. *Circulation*. 2013;128:1781–9.
- Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, et al. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation*. 2007;115:2856–64.
- Clavel MA, Pibarot P, Dumesnil JG. Paradoxical low flow aortic valve stenosis: incidence, evaluation, and clinical significance. *Curr Cardiol Rep*. 2014;16:431.
- Clavel MA, Dumesnil JG, Capoulade R, et al. Outcome of patients with aortic stenosis, small valve area, and low-flow, low-gradient despite preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1259–67.
- Ozkan A. Low gradient “severe” aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2012;2:19–27.
- Herrmann S, Störk S, Niemann M, et al. Low-gradient aortic valve stenosis myocardial fibrosis and its influence on function and outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:402–12.
- Lee S-P, Kim Y-J, Kim J-H, et al. Deterioration of myocardial function in paradoxical low-flow severe aortic stenosis: two-dimensional strain analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:976–83.
- Pibarot P, Dumesnil JG. Paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis adding new pieces to the puzzle. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:413–5.
- Pagé A, Dumesnil JG, Clavel MA, et al. Metabolic syndrome is associated with more pronounced impairment of left ventricle geometry and function in patients with calcific aortic stenosis: a substudy of the ASTRONOMER (Aortic Stenosis Progression Observation Measuring Effects of Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1867–74.
- Pibarot P, Dumesnil JG. Paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis: new evidence, more questions. *Circulation*. 2013;128:1729–32.
- Mohty D, Magne J, Deltreuil M, et al. Outcome and impact of surgery in paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction: a cardiac catheterization study. *Circulation*. 2013;128 11 Suppl 1:S235–42.
- Dumesnil JG, Pibarot P, Carabello B. Paradoxical low flow and/or low gradient severe aortic stenosis despite preserved



- left ventricular ejection fraction: implications for diagnosis and treatment. *Eur Heart J*. 2010;31:281–9.
19. Pibarot P, Dumesnil JG. Improving assessment of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:169–80.
  20. 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, quiz 101–2.
  21. Lauten J, Rost C, Breithardt O, et al. Invasive hemodynamic characteristics of low gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1799–808.
  22. Maes F, Boulif J, Piérard S, et al. Natural history of paradoxical low-gradient severe aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:714–22.
  23. Doddamani S, Grushko MJ, Makaryus AN, et al. Demonstration of left ventricular outflow tract eccentricity by 64-slice multi-detector CT. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2009;25:175–81.
  24. Doddamani S, Bello R, Friedman M, et al. Demonstration of left ventricular outflow tract eccentricity by real time 3D echocardiography: Implications for the determination of aortic valve area. *Echocardiography*. 2007;24:860–6.
  25. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, et al. Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. 2008;29:1043–8.
  26. Gutiérrez-Chico JL, Zamorano JL, Prieto-Moriche E, et al. Real-time three-dimensional echocardiography in aortic stenosis: A novel, simple, and reliable method to improve accuracy in area calculation. *Eur Heart J*. 2008;29:1296–306.
  27. Clavel M-A, Ennezat PV, Maréchaux S, et al. Stress echocardiography to assess stenosis severity and predict outcome in patients with paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis and preserved LVEF. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:175–83.
  28. Barboza J, Krishnan N, Ananthasubramaniam K. Clinical challenges in accurate assessment of severe aortic stenosis with a special focus on low-gradient aortic stenosis and normal ejection fraction. *Cardiol Rev*. 2011;19:239–45.
  29. Hachicha Z, Dumesnil JG, Pibarot P. Usefulness of the valvuloarterial impedance to predict adverse outcome in asymptomatic aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1003–11.
  30. Levy F, Luc Monin J, Rusinaru D, et al. Valvuloarterial impedance does not improve risk stratification in low-ejection fraction, low-gradient aortic stenosis: Results from a multicentre study. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12:358–63.
  31. Maréchaux S, Carpentier É, Six-Carpentier M, et al. Impact of valvuloarterial impedance on left ventricular longitudinal deformation in patients with aortic valve stenosis and preserved ejection fraction. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010;103:227–35.
  32. Cramariuc D, Cioffi G, Rieck AE, et al. Low-flow aortic stenosis in asymptomatic patients: valvular-arterial impedance and systolic function from the SEAS Substudy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;390–9.
  33. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:351–69.
  34. Lancellotti P, Donal E, Magne J, et al. Risk stratification in asymptomatic moderate to severe aortic stenosis: the importance of the valvular, arterial and ventricular interplay. *Heart*. 2010;96:1364–71.
  35. Attias D, MacRon L, Dreyfus J, et al. Relationship between longitudinal strain and symptomatic status in aortic stenosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26:868–74.
  36. Sato K, Seo Y, Ishizu T, et al. Prognostic value of global longitudinal strain in paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis with preserved ejection fraction. *Circ J*. 2014;78:2750–9.
  37. Weidemann F, Herrmann S, Störk S, et al. Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Circulation*. 2009;120:577–84.
  38. Ben-Dor I, Minha S, Barbash IM, et al. Correlation of brain natriuretic peptide levels in patients with severe aortic stenosis undergoing operative valve replacement or percutaneous transcatheter intervention with clinical, echocardiographic, and hemodynamic factors and prognosis. *Am J Cardiol*. 2013;112:574–9.
  39. Cuffe C, Serfaty J-M, Cimadevilla C, et al. 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*. 2011;97:721–6.
  40. Messika-Zeitoun D, Aubry MC, Detaint D, et al. Evaluation and clinical implications of aortic valve calcification measured by electron-beam computed tomography. *Circulation*. 2004;110:356–62.
  41. Clavel MA, Côté N, Mathieu P, et al. Paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis despite preserved left ventricular ejection fraction: new insights from weights of operatively excised aortic valves. *Eur Heart J*. 2014;35:2655–62.
  42. Bahlmann E, Cramariuc D, Gerdtz E, et al. Impact of pressure recovery on echocardiographic assessment of asymptomatic aortic stenosis: a SEAS substudy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3:555–62.
  43. Garcia D, Dumesnil JG, Durand LG, et al. Discrepancies between catheter and Doppler estimates of valve effective orifice area can be predicted from the pressure recovery phenomenon. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:435–42.
  44. Bahlmann E, Gerdtz E, Cramariuc D, et al. Prognostic value of energy loss index in asymptomatic aortic stenosis. *Circulation*. 2013;127:1149–56.
  45. Petrini J, Yousry M, Rickenlund A, et al. The feasibility of velocity vector imaging by transesophageal echocardiography for assessment of elastic properties of the descending aorta in aortic valve disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:985–92.
  46. Teixeira R, Moreira N, Baptista R, et al. Circumferential ascending aortic strain and aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14:631–41.
  47. Pięstrzeniewicz K, Łuczak K, Maciejewski M, et al. Clinical outcome, echocardiographic assessment, neurohormonal and collagen turnover markers in low-flow severe aortic stenosis with high transvalvular gradient. *Pol Arch Med Wewn*. 2014;124:19–26.
  48. Pibarot P, Dumesnil JG. Assessment of aortic stenosis severity: when the gradient does not fit with the valve area. *Heart*. 2010;96:1431–3.
  49. Lancellotti P, Magne J, Donal E, et al. Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis: insights from the new proposed aortic stenosis grading classification. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:235–43.
  50. Herrmann HC, Pibarot P, Hueter I, et al. Predictors of mortality and outcomes of therapy in low-flow severe aortic stenosis: a Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER) trial analysis. *Circulation*. 2013;127:2316–26.
  51. Jander N, Hochholzer W, Kaufmann B, et al. Velocity ratio predicts outcomes in patients with low gradient severe aortic stenosis and preserved EF. *Heart*. 2014;100:1946–53.
  52. Jander N, Minners J, Holme I, et al. Outcome of patients with low-gradient severe aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation*. 2011;123:887–95.
  53. Eleid MF, Nishimura R, Sorajja P, et al. Systemic hypertension in low-gradient severe aortic stenosis with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2013;128:1349–53.
  54. Ozkan A, Hachamovitch R, Kapadia SR, et al. Impact of aortic valve replacement on outcome of symptomatic patients with



- severe aortic stenosis with low gradient and preserved left ventricular ejection fraction. *Circulation*. 2013;128:622–31.
55. Mohty D, Boulogne C, Magne J, et al. Prevalence and long-term outcome of aortic prosthesis-patient mismatch in patients with paradoxical low-flow severe aortic stenosis. *Circulation*. 2014;130 11 Suppl 1:S25–31.
56. O’Sullivan CJ, Stortecky S, Heg D, et al. Clinical outcomes of patients with low-flow, low-gradient, severe aortic stenosis and either preserved or reduced ejection fraction undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 2013;34:3437–50.
57. Lauten A, Figulla R, Köttins J, et al. TAVI for low-flow, low-gradient severe aortic stenosis with preserved or reduced ejection fraction: a subgroup analysis from the German Aortic Valve Registry (GARY). *EuroIntervention*. 2014;2:850–9.