



INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA

Perfil Ecocardiográfico
do Doente com Estenose Aórtica Degenerativa

Maria La Salette Campos Veloso

Orientadora: Professora Doutora Manuela Fiúza

Mestrado em Tecnologia de Diagnóstico e Intervenção Cardiovascular

Área de Especialização – Ultrassonografia Cardiovascular

Lisboa, 2012

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA

Perfil Ecocardiográfico
do Doente com Estenose Aórtica Degenerativa

Maria La Salette Campos Veloso

Orientadora: Professora Doutora Manuela Fiúza

Juri: Professor Doutor Fausto J. Pinto

Professora Doutora Dulce Brito

Mestrado em Tecnologia de Diagnóstico e Intervenção Cardiovascular

Área de Especialização – Ultrassonografia Cardiovascular

Lisboa, 2012

Perfil Ecocardiográfico

do Doente com Estenose Aórtica Degenerativa

Direitos de cópia

O Instituto Politécnico de Lisboa e a *Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa* têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objectivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Lisboa, 2012

Agradecimentos

À minha orientadora, Professora Doutora Manuela Fiúza.

Aos médicos e cardiopneumologistas do laboratório de ecografia do Hospital Santa Maria.

Bem Hajam.

Índice Geral

Parte I- Dissertação

Resumo	
Introdução	1
<u>Capítulo 1: Estenose Aórtica</u>	
1- V. Aórtica -	
1.1 - Caracterização da válvula aórtica	2
1.2 - Estenose aórtica	2
1.3 - Prevalência	3
1.4 - Patogênese	3
1.4.1 Células endoteliais	4
1.4.2 Células intersticiais	5
1.4.3 <i>Remodelling</i> da matriz extracelular na EA	5
1.4.4 Biomineralização/Calcificação	6
1.4.5 Angiogênese, factores de crescimento	6
1.4.6 Mecânica do fluxo	7
1.4.7 Hemostase	8
1.4.8 Stress oxidativo	9
1.4.9 Sistema da renina-angiotensina e da calicreína-cinina	9
1.4.10 Infecção	9
1.4.11 Inflamação	10
1.4.12 Aterosclerose	10
2 – Fisiopatologia	12
3- Prognóstico	14
3.1 estenose aórtica assintomática	15
3.2 estenose aórtica sintomática	15
4- Terapêuticas médicas	
4.1 Tratamento Clínico	17
4.1.1 Estatinas	18
4.1.2 Anti-hipertensores	19
4.1.3 Modulação do metabolismo ósseo	20
4.1.4 Fármacos anti-proliferativos	21
4.2 Terapêutica mecânica	22
5 - O papel da ecocardiografia no estudo da EA	23

5.1 Ecocardiograma Modo 2D-----	24
5.2 Estudo Doppler-----	24
5.2.1 Cálculo da área valvular aórtica-----	25
5.3 - Avaliação da severidade da estenose-----	25
5.3.1 Estenose aórtica com baixo gradiente -----	27
5.4 - Preditores -----	28
5.4.1 evolução-----	28
5.4.2 Hemodinâmicos-----	28
5.4.3 Grau de calcificação-----	29

Capítulo 2 - Análise da casuística do HSM

1- Introdução-----	32
1.1 Caracterização da instituição hospitalar	
1.2 Objectivo do estudo	
1.3 Material e métodos	
1.4 Critérios de inclusão/exclusão	
2 – Resultados-----	33
3 – Discussão-----	44
4 – Conclusões-----	47
5 – Considerações finais-----	48

Parte II- Relatório de Estágio

Introdução-----	71
Enquadramento científico-----	71
Descrição das actividades desenvolvidas-----	72
Análise e apreciação crítica sobre o estágio-----	74
Considerações finais-----	74
Bibliografia-----	75

Índice de tabelas

1.1 Classificação do grau de Estenose Aórtica-----	26
--	----

Índice de Gráficos

2.1 Tipos de Hipertrofia -----	33
2.2 Dimensão telediastólica do ventrículo esquerdo -----	34
2.3 Dimensão da Aurícula Esquerda -----	34
2.4 Função ventricular esquerda -----	35
2.5 Hipertensão pulmonar -----	35
2.6 Fluxo transmitral -----	36
2.7 Morfologia da válvula aórtica -----	37
2.8 Insuficiência aórtica -----	37
2.9 Tipo de prótese valvular -----	38
2.10 Relação velocidade máxima Ao/ colocação de prótese valvular -----	39
2.11 Relação Gradiente médio AO/ colocação de prótese valvular -----	39
2.12 Relação área valvular aórtica/ colocação de prótese valvular -----	40
2.13 Relação velocidade máxima Ao/ sintomatologia -----	40
2.14 Relação Gradiente médio AO/ sintomatologia -----	41
2.15 Relação área valvular aórtica/ sintomatologia -----	41
2.16 Relação velocidade máxima Ao/ óbitos -----	42
2.17 Relação Gradiente médio AO/ óbitos -----	42
2.18 Relação área valvular aórtica/ óbitos -----	43

Resumo

Introdução: A estenose aórtica representa uma redução da área de abertura sistólica da válvula aórtica. A estenose aórtica degenerativa é a doença valvular cardíaca mais comum no mundo ocidental, especialmente nos indivíduos de idade avançada. As várias comorbilidades e as inúmeras apresentações clínicas, presentes numa população cada vez mais envelhecida, evidenciam a importância da ecocardiografia na abordagem das valvulopatias, bem como na avaliação hemodinâmica em “real time”.

Objectivos : Análise dos casos de doentes com estenose aórtica degenerativa severa que realizaram ecocardiograma no Hospital Santa Maria, em Lisboa, entre Outubro de 2005 e Maio de 2011, por forma a traçar o perfil ecocardiográfico dos doentes com esta patologia, identificar preditores, e estabelecer uma comparação com as características gerais da doença previamente descritas na revisão bibliográfica.

Material e Métodos: Procedeu-se à consulta e análise dos relatórios de ecocardiografia transtorácica de doentes com estenose aórtica degenerativa severa. A selecção de doentes foi feita a partir da base de dados *Echopac*, do laboratório de ecografia do Hospital de Santa Maria.

Para obtenção de dados que não constavam no relatório (sintomatologia por ex.), foi estabelecido contacto telefónico com o respectivo doente.

A análise e os outputs foram obtidos através do *software* PASW Statistics 18.

Resultados: A amostra do estudo é constituída por 144 indivíduos, na sua maioria do sexo feminino, em que 81% tem 65 anos ou mais. Observa-se que 82% dos doentes tem hipertrofia concêntrica. O Ventrículo Esquerdo não está dilatado na grande maioria dos doentes (86%). Para cerca de 2/3 dos doentes, a função ventricular esquerda está conservada. A aurícula esquerda encontra-se dilatada (em 82% dos casos). 55% dos doentes apresenta hipertensão pulmonar (32% de grau moderado). A grande maioria dos doentes tem a válvula aórtica Calcificada (83%). Grande percentagem dos doentes é sintomático (76%) e posteriormente colocou prótese valvular. Doentes com idade ≥ 65 anos apresentaram mais dilatação auricular e disfunção diastólica. Verifica-se ainda que existe associação entre: (1) a velocidade máxima aórtica e o facto de ter ou não falecido; (2) o gradiente médio aórtico e ter ou não prótese aórtica e ser ou não sintomático.

Conclusão: O estudo ecocardiográfico permitiu caracterizar estes doentes com hipertrofia concêntrica, dilatação auricular esquerda, disfunção diastólica e hipertensão pulmonar. Doentes com velocidade máxima aórtica ≥ 5 m/s apresentaram maior taxa de mortalidade e doentes com gradiente médio ≥ 50 mmHg evidenciaram-se mais sintomáticos e fizeram substituição valvular.

Palavras -chave: Estenose aórtica degenerativa; calcificação; esclerose aórtica; Ecocardiografia.

Abstract

Introduction: Aortic stenosis results in a reduction of the opening area of systolic aortic valve. Degenerative aortic stenosis is the most common valvular heart disease in the Western world, especially in elderly. The several comorbidities and multiple clinical features, present in growing elderly population, show the importance of echocardiography in the approach of valvulopathies as well as hemodynamic evaluation in "real time".

Objectives: Case studies of patients with severe degenerative aortic stenosis who underwent echocardiography at Hospital Santa Maria in Lisbon, between October 2005 and May 2011, in order to trace the echocardiographic profile of patients with this diagnosis, identify predictors and draw a comparison with the general characteristics disease previously described in the literature review.

Methods: Analysis of transthoracic echocardiography reports of patients with severe degenerative aortic stenosis. The patient selection was made from the database EchoPAC, ultrasound laboratory at the Hospital Santa Maria.

Obtaining data that were not included in the report (eg. symptoms) was established phone contact with the patient.

The analysis and the outputs were obtained through the software PASW Statistics 18.

Results: The study included 144 patients, mostly females, in which 81% are 65 years or older. It is observed that 82% of patients have concentric hypertrophy. The left ventricle is not dilated in most patients (86%). For about two thirds of patients, the left ventricular function is preserved. The left atrium is dilated (82% of cases). 55% of patients have pulmonary hypertension (32% moderate grade). Most patients have calcific aortic valve (83%). Large percentage of patients are symptomatic (76%) and subsequently placed valve prosthesis. Patients aged ≥ 65 years had more atrial dilatation and diastolic dysfunction. It was also found association of: (a) the V.max aortic and the mortality rate (2) the mean gradient and acquire aortic prosthesis and be symptomatic.

Conclusion: The echocardiographic study allowed us to characterize these patients with concentric hypertrophy, left atrial dilatation, diastolic dysfunction and pulmonary hypertension. Patients with aortic V.max ≥ 5 m/s had a higher mortality rate and patients with mean gradient ≥ 50 mmHg are more symptomatic and have undergone valve replacement.

Key-words: Degenerative aortic stenosis, calcification, aortic sclerosis; Echocardiography.

Introdução

Esta dissertação insere-se no Mestrado em Tecnologia de Diagnóstico e Intervenção Cardiovascular - especialização em Ultrassonografia Cardiovascular, conforme regulamento para os cursos de 2º ciclo da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa (ESTESL) - Instituto Politécnico de Lisboa (IPL) de 11/2009.

A estenose aórtica degenerativa é a doença valvular cardíaca mais comum no mundo ocidental, especialmente nos indivíduos de idade avançada. As várias comorbilidades e as inúmeras apresentações clínicas, presentes numa população cada vez mais envelhecida, evidenciam a importância da ecocardiografia na abordagem das valvulopatias, bem como na avaliação hemodinâmica em “real time” (Ayodeji Adegunsoye, M.D. et al, 2011).

Na doença valvular aórtica degenerativa, tal como em outras valvulopatias, o meio de diagnóstico *gold standard* é o ecocardiograma (Ayodeji A., 2011). Por um lado o ecocardiograma é inócuo, relativamente barato, e apresenta elevada sensibilidade e especificidade (Fuster et al., 2003). Por outro, as várias modalidades ecocardiográficas disponibilizadas hoje permitem fazer, com bastante rigor, o diagnóstico, follow up e avaliação de severidade das valvulopatias.

A estenose aórtica (EA) representa uma limitação da abertura da válvula aórtica. Esta situação impede o normal fluxo do sangue entre o ventrículo esquerdo (VE) e a artéria aorta, com diversas repercussões quer morfológicas, quer fisiológicas.

Neste trabalho pretendeu-se identificar características ecocardiográficas dos doentes com valvulopatia aórtica degenerativa que realizaram ecocardiograma transtorácico no laboratório de ecocardiografia do Hospital de Santa Maria, entre Outubro de 2005 e Abril de 2011.

Capítulo 1 - ESTENOSE AÓRTICA

1- V. Aórtica-

1.1- Caracterização da válvula aórtica

A válvula aórtica é composta por três cúspides de tamanhos iguais e cada uma é envolvida por um seio. As cúspides são separadas por três comissuras e apoiadas por um anel fibroso. Por detrás de cada cúspide está o seio de Valsalva correspondente. Os seios representam evaginações na raiz aórtica directamente atrás de cada cúspide. A sua função é dar apoio à cúspide durante a sístole e proporcionar um reservatório de sangue para incrementar o fluxo arterial coronário durante a diástole. As artérias coronárias direita e esquerda têm origem nos seios direito e esquerdo respectivamente e estão associadas com as cúspides aórticas direita e esquerda. O terceiro seio, não coronário, encontra-se posteriormente e à direita, logo acima da base do septo interauricular e está associado à cúspide aórtica não coronária. Na margem superior dos seios, a raiz aórtica encontra-se estreitada, na junção sinotubular (Feigenbaum H., Armstrong W. F., Ryan T., 2007).

A válvula aórtica normal é composta por três camadas. A *ventricularis*, como o próprio nome indica, é a que fica em contacto com a câmara cardíaca, constituída por fibras ricas em elastina que estão dispostas numa direcção radial, perpendicular à margem dos folhetos. A *fibrosa*, que é a que se encontra em contacto com a aorta, composta principalmente por fibroblastos e fibras de colagénio dispostas de forma circunferencial, paralelas à margem dos folhetos. E, por último, a *esponjosa*, que é uma camada de tecido conjuntivo frouxo, na base dos folhetos, entre a *fibrosa* e a *ventricularis*, constituída por fibroblastos, células mesenquimatosas e uma matriz rica em mucopolissacáridos (Yetkin E, Waltenberger J., 2009); (Schoen FJ, Levy RJ, 1999).

Estas camadas fornecem uma flexibilidade e capacidade de resistência ao longo de anos de movimentos repetidos (Freeman RV, Otto CM., 2005).

1.2 Estenose aórtica

A estenose aórtica (EA) representa uma restrição da abertura das cúspides aórticas durante a sístole e diminuição da área valvular.

Esta situação impede o normal fluxo do sangue entre o ventrículo esquerdo (VE) e a artéria aorta, com diversas repercussões quer morfológicas, quer fisiológicas.

Quanto maior for a restrição da abertura das cúspides, maior é a obstrução à passagem do sangue, que resulta num aumento da velocidade e do gradiente de pressão transvalvular.

Uma estenose valvular cardíaca pode ser uma alteração congénita, um processo pós inflamatório (ex. reumático), ou secundária a alterações degenerativas (fibrocalcificação) relacionadas com a idade (Otto, CM., 2009).

1.3- Prevalência

Relativamente à etiologia da EA, há que ter em conta a faixa etária e dados demográficos do doente. A doença valvular reumática, apesar de já ter sido a forma mais comum de EA, é hoje menos comum (Solomon, S.D., 2007). A estenose aórtica (EA) degenerativa é a doença valvular cardíaca mais frequente no mundo ocidental, especialmente em indivíduos de idade avançada (Perin, M.A (2009); Rajamannan NM e Otto CM (2004).

Um estudo realizado com 646 doentes para avaliação da etiologia da EA que levou a intervenção cirúrgica (Passik CS, Ackermann DM, Pluth JR, Edwards WD. ,1987) concluiu que 48% dos doentes com mais de 70 anos tinha estenose aórtica degenerativa (vide anexo 1).

Outros estudos realizados documentaram que a doença valvular aórtica degenerativa (ou calcificada) está presente em 28% dos adultos com idade entre os 50 e os 75 anos. A esclerose aórtica (EsA) apresenta uma prevalência de 21-26% e a EA de 2-7 % (Stritzke J. et al ,2009); Lindroos M, Kupari M, Heikkila J, Tilvis R (1993).

No estudo de lung B. et al.(2003), com vista a estudar a etiologia de valvulopatias isoladas, compreendeu 1197 doentes, e concluiu que 82% das estenoses aórticas eram de origem degenerativa; 11% de origem reumática; 5% congénita; 1% por endocardite.

A incidência da EsA com o avanço da idade é de 20% nos doentes com 65 a 75 anos, 35% entre os 75 a 85 anos e cerca de 57% nos doentes com mais de 85 anos, na EA é de 1-3%, 2-4% e 4% para os mesmos grupos etários (Lindroos M, Kupari M, Heikkila J, Tilvis R, 1993).

A EA Constitui a terceira causa mais comum de patologia cardiovascular, após a hipertensão e a doença arterial coronária; (Butany J. et al., 2005); (lung B. et al., 2003); (Nkomo VT et al., 2006).

1.4 - Patogénese

A doença valvular aórtica degenerativa é um processo progressivo, que se inicia como esclerose aórtica (EsA), sem evidências de obstrução, e que, paulatinamente, pode

progredir para subsequente calcificação exuberante e estenose valvular severa (Freeman RV, Otto CM., 2005).

Inicialmente acreditava-se que a doença valvular aórtica era resultante de um processo degenerativo (Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al., 1997); (Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM e O'Brien KD, 1994). Actualmente, tendo em conta os estudos histopatológicos e epidemiológicos das últimas duas décadas, é entendida como um processo complexo e biologicamente activo, com muitas semelhanças à aterosclerose (O'Brien KD., 2006); (Goldbarg SH, Elmariah S, Miller MA, Fuster V., 2007); (Rajamannan NM., 2009), no qual ocorre disfunção endotelial, acumulação de lípidos, inflamação e calcificação (Parolari A, Loardi C, Mussoni L et al., 2009).

As principais alterações histológicas da EA calcificada são a inflamação, *remodelling* da matriz extracelular, fibrose, espessamento valvular, angiogénese, e, ainda a calcificação (Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM e O'Brien KD, 1994); (Olsson M, Dalsgaard CJ, Haegerstrand A, et al., 1994); (Mohler ER III, Gannon F, Reynolds C, et al., 2001); (Soini Y, Salo T, Satta J., 2003).

O stress mecânico juntamente com os factores de risco ateroscleróticos, resultam na disfunção endotelial seguida pela deposição de partículas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), assim como de outros compostos que desencadeiam o processo inflamatório que, por si só, activa as células intersticiais valvulares a se diferenciarem em osteoblastos (Akat K, Borggreffe M, Kaden JJ., 2003).

1.4.1 Células endoteliais:

A superfície das cúspides valvulares é recoberta por células endoteliais, que têm um papel importante na manutenção de uma superfície não-trombogénica e ainda, na transdução de sinais mecânicos e bioquímicos (Davies PF, Passerini AG, Simmons CA., 2004).

Durante o desenvolvimento e a progressão da EA, verifica-se uma disfunção endotelial que é caracterizada por uma perda progressiva das células endoteliais especialmente na face aórtica (Mirzaie M, Meyer T, Schwarz P, Loffi S, Rastan A, Schondube F., 2002); (Goldbarg SH, Elmariah S, Miller MA, Fuster V., 2007), seguida por infiltração de células inflamatórias (Mazzone A. et al, 2004).

Na doença aterosclerótica verifica-se uma redução do número e da função das células endoteliais progenitoras e, este facto, está relacionado com a disfunção endotelial e com eventos clínicos adversos (Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, Finkel T., 2003); (Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, Bohm M, Nickenig G., 2005); (Shantsila E, Watson T, Lip GY., 2007).

No estudo de Matsumoto et al (2009) existem evidências de que, tal como acontece na aterosclerose, os mecanismos que regulam o tempo de sobrevivência e morte celular parecem estar alterados nos doentes com EA.

1.4.2 Células intersticiais

Para a compreensão da patologia valvular é, ainda, essencial, conhecer os outros tipos de células envolvidas, nomeadamente as células intersticiais valvulares e os leucócitos. Nas três camadas existentes na válvula aórtica (ventricularis, fibrosa e esponjosa), são identificadas abundantes células tipo miofibroblastos (Mulholland DL, Gotlieb AI, 1996).

Sabe-se que as células tipo miofibroblastos aumentam em número durante as alterações escleróticas e de calcificação.

1.4.3 Remodelling da matriz extracelular na EA

Várias proteínas da matriz extracelular, normalmente encontradas no osso, incluindo a osteocalcina, osteopontina, osteonectina, proteína morfogenética óssea (BMP), metaloproteinases da matriz-2 (MMP-2) e MMP-9, estão presentes em fenómenos de calcificação cardiovascular, incluindo as válvulas aórticas calcificadas, no entanto, em geral, não se encontram no tecido cardiovascular normal (Yetkin E, Waltenberger J., 2009).

As metaloproteinases da matriz (MMPs) são as mais comumente associadas com a patogénese da EA calcificada (Edep ME, Shirani J, Wolf P, Brown DL., 2000). As MMPs quando activadas, aumentam o espaço na matriz extracelular para a migração celular (por exemplo, células tumorais) e activam ou regulam as moléculas livres de sinalização (por exemplo, factor transformador do crescimento beta, TGF β).

A inibição das MMPs é mediada principalmente pela ligação aos inibidores teciduais das metaloproteinases (TIMPs). O equilíbrio local entre a expressão das MMPs e dos TIMPs, parece influenciar a extensão do *remodelling* dos tecidos (Edep ME, Shirani J, Wolf P, Brown DL., 2000).

Em particular, foi observado o aumento no MMP-1 em locais de aumento do TNF- α , o que sugere uma importante ligação entre o *remodelling* da matriz e a inflamação (Kaden JJ, et al, 2003) ; (Kaden JJ et al., 2005). É possível que o balanço entre as MMPs e os seus inibidores nas válvulas aórticas estenosadas, seja dependente das fases de progressão da doença, nas quais, a prevalência do *remodelling* pode variar ao longo do tempo.

Outra proteína extracelular, a tenascina C, ocorre nas válvulas aórticas estenóticas em associação com o MMP-2 (Satta J, Melkko J, Pollanen R., 2002). A tenascina C é uma glicoproteína da matriz extracelular implicada na proliferação, migração, diferenciação e apoptose dos osteoblastos (Jones PL, Jones FS., 2000). A sua expressão parece estar relacionada com o grau da patologia valvular, extensão da calcificação, angiogénese e fibrose (Satta J, Melkko J, Pollanen R., 2002).

1.4.4 Biomineralização/Calcificação

Durante várias décadas a EA calcificada foi associada a doenças caracterizadas por perturbações no metabolismo do cálcio, como a insuficiência renal crónica e hemodiálise (Maher ER, Young G, et al, 1987); (McFalls EO, Archer SL. (1990).

Estudos evidenciaram que a calcificação cardiovascular é composta por depósitos de hidroxiapatite, colagénio, osteopontina e outras proteínas minor da matriz óssea (Mohler ER III, et al., 1997); (O'Brien KD, et al, 1995); (Mohler ER III, et al, 2001). Estas alterações foram confirmadas histologicamente nas válvulas aórticas calcificadas, assim como a presença de células tipo-osteoblastos (Rajamannan NM, et al (2003).

Foi verificado o aumento da expressão genética de osteopontina, sialoproteína óssea e Runx2/Cbfa1 (factor de transcrição específico dos osteoblastos para a formação de osso) nas válvulas aórticas calcificadas em comparação com as válvulas do grupo de controlo, obtidas de transplantes cardíacos.

O fenótipo pró-osteogénico das células intersticiais da válvula aórtica foi também associado a altos níveis de receptores tipo-Toll (TLR) 2 e 4. Após a estimulação com agonistas TLR2 e TLR4, as células intersticiais da válvula aórtica expressam níveis aumentados de mediadores pró-inflamatórios e pró-osteogénicos (BMP2) e maior número de alterações fenotípicas osteogénicas (actividade da fosfatase alcalina, formação de nódulos calcificados), em comparação com as células intersticiais da válvula pulmonar (Yang X, et al, 2009).

A fetuína A é um importante inibidor da calcificação tecidual e a sua delecção em modelos animais resulta, em calcificação vascular e valvular (Schafer C, et al., 2003). Para além disso, verificam-se concentrações elevadas da fetuína A nas válvulas calcificadas em comparação com as nativas, traduzindo possivelmente uma tentativa de impedir a progressão da calcificação (Kaden JJ et al., 2007).

Os dados actuais indicam que o processo de calcificação da válvula aórtica é um evento multi-factorial activo, mediado por um mecanismo de diferenciação osteoblástico, no qual inúmeras vias convergem para aumentar a progressão da doença (Bozbas H, et al., 2007).

1.4.5 Angiogénese, factores de crescimento

As válvulas aórticas normais são avasculares, e o fornecimento de oxigénio ocorre por mecanismos de difusão a partir do fluxo de sangue que atravessa a válvula. No entanto, na EA calcificada é observada formação de vasos sanguíneos ou angiogénese (F11, F25, F26). (Soini Y. et al , 2003); (Mazzone A, et al, 2004); Chalajour F, et al., 2004).

Os factores angiogénicos encontrados nas válvulas cardíacas são o factor de crescimento endotelial A (VEGF-A) (Mazzone A, et al, 2004), o seu receptor VEGFR-1/2 e o Tie-2 (receptores tirosina-cinases que se ligam a angiopoietinas). Estes factores são sintetizados pelas células estromais e leucócitos. Os factores anti-angiogénicos encontrados são a condromodulina-I (Yoshioka M, et al., 2006), endostatina (Chalajour F, et al., 2004) e o SPARC (Charest A, et al., 2006). A identificação imunohistoquímica dos marcadores de células endoteliais (CD31, CD34, factor de von-Willibrand e Tie-2) e ainda, das moléculas de adesão celular (CEACAM-1) revela uma intensa vascularização das cúspides estenóticas. Entre os factores angiogénicos, o VEGF-A, desempenha um papel importante tanto em condições fisiológicas como patológicas, dada a sua capacidade biológica única em induzir a migração e a proliferação das células endoteliais, aumenta a permeabilidade vascular e modula a trombogenicidade (Chalajour F, et al., 2004). Para além disso, o VEGF-A é um potente indutor da expressão de metaloproteinases que degradam a matriz, e estas enzimas parecem desempenhar um papel permissivo essencial na migração induzida pelo VEGF *in vivo* (Kaden JJ, et al, 2003).

Na patogénese da EA degenerativa, a lesão do endotélio é uma etapa inicial importante para o espessamento valvular, que resulta da deposição anormal da matriz extracelular e impede o fornecimento de oxigénio por difusão.

A angiogénese está relacionada com a inflamação crónica, que envolve proliferação, migração e recrutamento de células inflamatórias. Os macrófagos/monócitos, por exemplo, são induzidos a libertar grandes quantidades de factores angiogénicos sobre condições hipóxicas (prostaglandina E, interleucina-6 e interleucina-1) (Ben-Av P, et al. (1995) (Sunderkotter C, et al.(1994). O VEGF-A por si só pode, reciprocamente, contribuir para a expressão de células inflamatórias pela resposta quimiotáctica dos monócitos, através do receptor Flt-1, e também é conhecido como promotor da activação da migração dos monócitos/macrófagos (Barleon B. et al. (1996); (Clauss M, et al. (1990) .

Deste modo, a neo-vascularização pode ser um mecanismo importante no remodelling da válvula aórtica e eventual formação de calcificação.

1.4.6 Mecânica do fluxo

As alterações na mecânica do fluxo que ocorrem progressivamente no local da EA podem, por si só, contribuir para a progressão da doença, amplificando as alterações biológicas que estão subjacentes à evolução da estenose. À medida que a velocidade do fluxo aumenta através da válvula aórtica, o stress de cisalhamento instala-se e ocorre um fluxo turbulento. Isto pode activar as células endoteliais a libertarem facto-

res que alteram a função de barreira e aumentam a coagulação, a adesão de leucócitos e a proliferação dos miofibroblastos (Verrier ED, Boyle Jr EM., 1996). Apesar de estas alterações existirem como mecanismos protectores, acabam por resultar em lesão tecidual, função de órgão alterada e resposta fibroproliferativa anormal.

Estas forças de cisalhamento podem afectar diferentes vias relacionadas com a progressão da EA, nomeadamente, ciclo celular, libertação de prostaciclina e óxido nítrico, stress oxidativo, acumulação de lipoproteínas, inflamação, migração e, por último, diferenciação de células musculares lisas vasculares e neoangiogénese (Parolari A, et al. (2009).

1.4.7 Hemostase

A EA foi durante muito tempo associada a alterações hemorrágicas (Morishima A, et al, 2007). Em 1958, Heyde descreveu a associação entre episódios de hemorragia gastrointestinal frequente e EA (síndrome de *Heyde*). Mais tarde, foi demonstrado que a hemorragia em contexto de EA estava relacionada com a doença de von Willebrand tipo 2A, caracterizada pela diminuição dos multímeros do factor de von Willebrand devido à acção da ADAMTS-13, uma metaloproteinase da matriz que actua no factor de von Willebrand, preferencialmente sob condições de alto stress de cisalhamento na parede, neste caso consequência da estenose valvular (Pareti FI, et al, 2000; (Vincentelli A, et al, 2003). Este fenómeno conduz, em alguns casos a episódios de hemorragia significativos, como as hemorragias gastrointestinais recorrentes algumas vezes associada à angiodisplasia.

As evidências acerca do comportamento do factor de von Willebrand antes e depois da cirurgia de substituição aórtica, sugerem que as anormalidades relacionadas com esta molécula, não são causadores de doença valvular aórtica, mas sim uma consequência.

As plaquetas desempenham um papel importante na patogénese da aterosclerose e a sua reactividade parece estar aumentada nos doentes com EA (Tziomalos K, et al, 2008). In vitro, as regiões calcificadas das válvulas aórticas aumentam a agregação das plaquetas (Chirkov YY, et al., 2006). Foi sugerido que as plaquetas podem estar envolvidas no desenvolvimento da EA e microtrombos organizados foram encontrados nas válvulas aórticas com estenose (Tziomalos K, et al, 2008). As plaquetas activadas estimulam a migração das células de músculo liso vasculares e exercem efeitos pró-inflamatórios (Massberg S, et al., 2003).

Os doentes afectados pela doença aórtica têm uma activação mais marcada da coagulação e da fibrinólise, identificando-se níveis aumentados da protrombina, complexo trombina-antitrombina e de d-dímeros em relação aos controlos (Iida M, et al, 2008).

1.4.8 Stress oxidativo

Foi documentado que nas válvulas aórticas estenosadas, existe um aumento do stress oxidativo, demonstrado pelos níveis aumentados de superóxido e peróxido de hidrogénio nas regiões calcificadas e peri-calcificadas da válvula, em comparação com o grupo de controlo (Lieberman M, et al, 2008). Em paralelo, com o aumento das espécies reactivas de oxigénio, existe ainda uma redução na expressão e actividade das enzimas anti-oxidantes, como catalase e oxidase do NADPH (Nox2 e Nox4) (Miller JD, et al, 2008).

1.4.9 Sistema da renina-angiotensina e da calicreína-cinina

A angiotensina II (AngII) tem vários efeitos adversos no coração, mediados, principalmente, pelo receptor tipo 1 da AngII. Existe um aumento de evidências, em estudos in vitro, de que os sistemas da renina-angiotensina (SRA) e da calicreína-cinina (SCC) regulam a homeostasia da matriz extracelular nas válvulas cardíacas (Helske S, et al., 2004). Foi demonstrado, ainda, que as células intersticiais das válvulas normais e da EA calcificada contêm receptores para a AngII (AT1) e BK (1 e 2). A densidade destes receptores na superfície da célula é maior na válvula com EA em comparação com as células normais.

Estes achados sugerem que os sistemas de renina-angiotensina e da calicreína-cinina são importantes no tecido valvular aórtico e na EA calcificada, podendo existir um balanço entre eles que condiciona um estado mais pró-fibrótico.

1.4.10 Infecção

A hipótese de que um agente infeccioso, a *Chlamydia pneumoniae*, esteja relacionado com a progressão da EA, foi proposta por vários autores ao longo dos anos, no entanto com muitas contradições (Watson C, Alp NJ., 2008); (Ievlen MM, Hoymans VY. (2005); (Porqueddu M, et al, 2002). Tendo em conta, o possível papel de outros agentes infecciosos, Bratos-Perez et al (2008) demonstram que uma percentagem significativa de válvulas aórticas severamente estenosadas, obtidas de cirurgias (48/75, 64%), mostraram a presença de nanobactérias que podem representar novas entidades patogénicas, cuja presença já foi identificada na doença carotídea, nos aneurismas da aorta abdominal, nos vasos e nas válvulas calcificadas.

1.4.11 Inflamação

As válvulas aórticas normais não apresentam células inflamatórias, com o avanço da idade podem aumentar o número de macrófagos dispersos e mastócitos mas numa situação normal, não existem linfócitos (Akat K, et al, 2003). Em contraste, nas válvulas calcificadas existem células semelhantes a monócitos-macrófagos e linfócitos T. Os monócitos diferenciam-se em macrófagos e encontram-se na fronteira da calcificação, a secretar proteínas da matriz, nomeadamente, osteopontina, osteonectina, osteocalcina e BMP 2 e 4 (Tziomalos K, et al, 2008) .

Há mais de uma década que se reconhece que as lesões iniciais na válvula aórtica são caracterizadas por infiltração de células inflamatórias mas a contribuição da inflamação e dos seus mediadores tornou-se recentemente mais detalhada. Nomeadamente, o complexo C5b-9 foi identificado com aumento da expressão dos receptores de C3a e C5a (Helske S, et al. ,2008). As válvulas com estenose mostram, ainda, um aumento na expressão da interleucina-1 β que está associada ao aumento de metaloproteinases da matriz (Kaden JJ, et al, 2003); do factor de crescimento transformador- β 1 (TGF- β 1), que induz a apoptose e mineralização das células intersticiais da válvula aórtica (Walsh CR et al., 2004), do factor de necrose tumoral α da matriz extracelular (TNF α) (C91) e das moléculas de adesão endotelial (molécula de adesão intercelular-1, ICAM-1; moléculas de adesão vascular-1, VCAM-1; proteína de adesão vascular-1; eotaxina 3 e da monoquina induzida pelo interferão-gama). (Kaden JJ, et al., 2005).

1.4.12 Aterosclerose

O desenvolvimento e a progressão da EA calcificada resultam de um processo atero-inflamatório activo que é constituído por componentes inflamatórios locais e deposição de lipoproteínas plasmáticas nas lesões. Este processo partilha algumas características com aterosclerose, no entanto existem diferenças importantes (Rajamannan NM e Otto CM (2004). As lesões iniciais na doença valvular aórtica incluem a ruptura da membrana basal, acumulação subendotelial de lípidos intracelulares e lipoproteínas, infiltração de macrófagos (células-espuma) e linfócitos T juntamente com a activação local e sistémica da inflamação, de forma semelhante à aterosclerose. Por outro lado, a calcificação é mais acentuada na doença valvular aórtica do que na aterosclerose e o espessamento de fibrocalcificação é responsável pelas manifestações clínicas da doença.

Metabolismo lipídico

Entre os factores de risco tradicionais para aterosclerose, as anormalidades no metabolismo lipídico foram frequentemente associados com a doença valvular aórtica calcificada. Em 1994, Otto et al, descreveram a possibilidade de ligação entre o metabo-

lismo lipídico e a doença valvular aórtica calcificada, ao demonstrar a presença de grandes quantidades de lípidos intra e extracelulares nas válvulas afectadas em relação às normais (Otto CM, et al, 1994. A apolipoproteína B, e E estão presentes na vizinhança destas áreas ricas em lípidos, sugerindo que os lípidos têm origem nas lipoproteínas do plasma (O'Brien KD, et al, 1996).

Desde então, a hiperlipidemia foi fortemente investigada como um mecanismo subjacente à progressão da EA e vários estudos suportam uma associação significativa entre o metabolismo lipídico e a doença valvular aórtica. Foi recentemente demonstrado que os esteróis vegetais e precursores de colesterol acumulam-se nas válvulas aórticas calcificadas numa relação directa com as respectivas concentrações séricas (Helske S, et al, 2008). Isto demonstra claramente que os lípidos em circulação são capazes de se acumular no interstício dos folhetos da válvula aórtica e, assim, exercer efeitos locais.

Doença valvular calcificada Versus Aterosclerose

Apesar das semelhanças entre as características histológicas e factores clínicos, existem também algumas discrepâncias. Por exemplo, enquanto que as células musculares lisas estão envolvidas, de forma proeminente, na aterosclerose, na doença valvular aórtica não existem células musculares típicas. Verificam-se outros tipos de células, nomeadamente os fibroblastos e os miofibroblastos (Freeman RV, Otto CM. ,2005) . Para além disso, a calcificação pode estar presente nas placas ateroscleróticas, no entanto esta é uma característica essencial na doença valvular aórtica, particularmente nos estadios mais avançados da doença e instala-se precocemente.

Por último, a expressão clínica da EA é dependente da calcificação progressiva dos folhetos valvulares que condiciona um aumento gradual na espessura e obstrução significativa do fluxo. Enquanto, que nos doentes com aterosclerose coronária, os eventos agudos estão relacionados com a ruptura da placa, trombose e oclusão vascular associadas. Assim, as estratégias terapêuticas de estabilização da placa e anti-trombóticas são actualmente a farmacoterapia da aterosclerose. Por outro lado, estas abordagens terapêuticas não serão tão benéficas na doença valvular calcificada.

2 - Fisiopatologia

Nos doentes com EA, a obstrução ao fluxo de saída do VE instala-se progressivamente ao longo de anos (Parolari A, et al., 2009). O débito cardíaco (DC) é mantido devido à hipertrofia do VE, que pode conter um gradiente de pressão transvalvular significativo durante muitos anos, sem evidências de dilatação do VE ou desenvolvimento de sintomas.

Os efeitos secundários à estenose (devido sobrecarga de pressão) condicionam nas câmaras cardíacas respostas específicas. No caso do ventrículo com hipertrofia, e no caso da aurícula com dilatação.

À medida que a obstrução valvular progride, a sobrecarga crónica de pressão resulta, tipicamente, na hipertrofia concêntrica do VE, com aumento da espessura da parede e cavidade ventricular de dimensão preservada. O aumento na espessura da parede do VE permite a normalização do stress na parede (pós-carga) e, deste modo, a função contráctil é mantida com preservação da função ventricular esquerda e do débito cardíaco (Hess OM, et al., 1984).

Há diferenças na resposta do VE a este aumento de pressão. A existência de um grau de hipertrofia excessivo ou inapropriado é particularmente comum nos doentes idosos, especialmente nas mulheres (Maganti K. et al, 2010).

No estudo KORA/MONICA (Stritzke J, et al., 2009) a doença valvular aórtica degenerativa foi um factor preditor de hipertrofia ventricular concêntrica, independentemente da idade, presença de hipertensão e peso corporal (OR 1.6, P=0.046). Foi também demonstrado que mesmo na doença valvular ligeira há diminuição da área valvular e consecutivo aumento no gradiente de pressão transvalvular.

Se estes achados forem confirmados em estudos futuros, as alterações na geometria do ventrículo esquerdo parecem acompanhar a doença valvular aórtica calcificada, e não reflectem simplesmente, a resposta ventricular à elevação crónica da pós-carga (Carabello BA, Paulus WJ., 2009).

A massa muscular hipertrofiada do VE, o aumento da pressão sistólica e o prolongamento da ejeção, elevam o consumo de oxigénio pelo miocárdio. O aumento da pressão na parede do VE e o encurtamento da diástole, comprometem o fluxo coronário, conduzindo a um desequilíbrio entre o fornecimento e as necessidades de oxigénio (Gould KL, Carabello BA. (2003). A perfusão do miocárdio está também comprometida pela diminuição relativa na densidade do número de capilares em relação ao aumento da massa muscular. Esta sub-perfusão pode ser responsável pelo desenvolvimento de isquemia do subendocárdio, especialmente quando as demandas de oxigénio estão aumentadas ou o período diastólico é reduzido (por taquicardia, anemia, infecção gravidez, entre outros) (Rajappan K, et al., 2002). Com o aumento da massa de células mio-

cárdicas e fibrose intersticial surge a disfunção diastólica (Gaasch WH., 1994). Apesar da hipertrofia ventricular constituir o mecanismo adaptativo principal ao aumento da pressão imposto pela EA, constitui também uma consequência fisiopatológica adversa devido à diminuição da *compliance* diastólica (Carabello BA, Paulus WJ., 2009). Deste modo, ocorre um aumento na pressão de enchimento do VE. A disfunção diastólica poderá ser revertida com a regressão da hipertrofia após o alívio cirúrgico da estenose (Gaasch WH., 1994).

A diástole é dividida em relaxamento activo e enchimento passivo. Durante o relaxamento activo, o cálcio é bombeado para o retículo sarcoplasmático, provocando uma diminuição da interacção contráctil entre a actina e a miosina. Na hipertrofia concêntrica, este processo é impedido, prejudicando a fase de enchimento passivo (Zile MR e Brutsaert DL (2002). Para além disso, com o aumento na espessura do ventrículo, é necessário uma pressão de distensão maior para alcançar o mesmo volume diastólico (Hess OM, et al., 1984). Este aumento da pressão diastólica resulta em congestão pulmonar e dispneia. Este e outros sintomas de insuficiência cardíaca (IC) prevêm uma evolução mais grave dos doentes com EA.

A contracção auricular tem um papel importante para o enchimento do VE na EA, ao aumentar a pressão diastólica final, sem causar elevação concomitante da pressão média da aurícula esquerda. Isto previne o aumento das pressões venosas pulmonares e desse modo, a congestão. Ao mesmo tempo, mantém a pressão diastólica final a um nível necessário para que ocorra uma contracção eficaz do VE hipertrofiado. A perda da contracção auricular, como ocorre na fibrilhação auricular ou na dissociação auriculo-ventricular, poderá resultar numa rápida deterioração clínica dos doentes com EA severa (Maganti K, et al., 2010).

A resistência vascular sistémica contribui também para a pós-carga total do VE nos doentes com EA. A hipertensão concomitante aumenta a carga total do ventrículo e pode alterar a avaliação da severidade da EA (Kadem L, et al. (2005). A hipertensão pulmonar ligeira está presente em cerca de 1/3 dos adultos com EA devido à elevação da pressão diastólica final. A hipertensão pulmonar mais severa ocorre em 15% dos doentes com EA.

A resistência à prática de exercício está alterada nos adultos com EA moderada a severa e, mesmo os doentes assintomáticos apresentam intolerância ao esforço. Esta condição deve-se à resposta inadequada do débito cardíaco ao esforço.

3- Prognóstico

A esclerose valvular associa-se a um aumento de 50% no risco de eventos cardiovasculares (morte, enfarte do miocárdio e insuficiência cardíaca), após 5 anos e a EA aumenta esse risco em 80% (Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. (1999); Otto CM, Burwash IG, et al (1997).

Os doentes com graus de EA ligeira a moderada apresentam também taxas de mortalidade superiores à população geral (Rosenhek R, Klaar U, Schemper M, et al., 2004) ; (Aronow WS et al, 1998).

Doentes sintomáticos, com velocidade máxima aórtica ≥ 4.0 m/s, têm diagnosticada estenose AO severa e têm indicação para substituição valvular. Segundo estudo de Otto, CM (1988), 100% dos doentes com $V_{max} \geq 4.0$ m/s e 97% dos doentes com área valvular $\leq 1\text{cm}^2$ e regurgitação associados recorrem a valvuloplastia (*vide anexo 2*).

Na EA isolada os sintomas costumam ocorrer quando a área válvular está reduzida a um quarto do seu tamanho normal. Mas no caso de haver regurgitação concomitante, costuma a haver sintomatologia logo desde a estenose de grau moderado.

Vários estudos clínicos e experimentais demonstraram que a EsA representa um fenómeno activo relacionado de forma significativa com os factores de risco para a aterosclerose, morbidade e mortalidade cardiovascular (Branch KR, et al., 2002). A associação entre a EsA e os eventos cardiovasculares adversos persiste mesmo após o ajuste para a idade, sexo, doença cardiovascular conhecida e factores de risco cardiovasculares.

No estudo de hipertensão LIFE, a presença de EsA foi associada a uma duplicação dos eventos cardiovasculares, naqueles com e sem doença arterial coronária (Olsen MH, et al., 2005). No estudo ARIC, que englobou 2279 adultos afro-americanos, o preditor mais importante de enfarte do miocárdio e morte cardiovascular foi a EsA, outros menos importantes foram a pressão arterial, tabagismo e marcadores de inflamação sistémica (Taylor HA Jr, et al., 2005). No estudo Cardiovascular Health Study (Stewart BF, et al., 1997), a taxa de eventos cardiovasculares, nomeadamente o risco relativo para morte cardiovascular, enfarte agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca congestiva, é significativamente maior nos indivíduos com EsA (66%, 46% e 33%, respectivamente). Este excesso de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais, não pode ser exclusivamente atribuído à progressão para EA severa, uma vez que existiam poucos casos de doença valvular significativa. O mecanismo exacto a partir do qual a EsA causa estes eventos adversos não é completamente compreendido. A lesão valvular, provavelmente não é a causa primária, uma vez que a hemodinâmica valvular está normal ou aproximadamente normal e para além disso, o tempo que decorre entre a EsA e os

eventos é curto relativamente ao esperado, tendo em conta a taxa de progressão hemodinâmica. Ainda, a embolização de placas ou trombos valvulares para as artérias coronárias também é pouco provável, uma vez que não existem estudos a sugerir que as lesões valvulares na EsA sejam instáveis ou associadas à formação de trombos. Possíveis explicações para o aumento do risco cardiovascular associado à esclerose aórtica incluem a disfunção endotelial, polimorfismos genéticos ou outro factor indeterminado.

Estenose aórtica assintomática

O prognóstico clínico dos doentes com EA severa assintomática é difícil de determinar. Sabe-se que se trata de uma doença progressiva e os doentes com EA severa têm uma probabilidade de desenvolver sintomas após um curso da doença de 3 a 5 anos (Pellikka PA. et al., 2005). Em alguns estudos, cerca de 30% dos doentes assintomáticos desenvolve sintomas (angina, insuficiência cardíaca, síncope) dentro de 2 anos após o diagnóstico (Otto CM. (2006) ; (Dal-Bianco JP et al, 2008).

Estudos retrospectivos descrevem alguns casos de morte cardíaca súbita em adultos aparentemente assintomáticos com EA severa. Contudo, estudos prospectivos mais recentes sugerem que a morte cardíaca súbita em doentes assintomáticos é muito pouco comum, com um risco estimado inferior a 1% ao ano (Vahanian A et al., 2007); (Pellikka PA. et al., 2005).

Estenose aórtica sintomática

A EA pode permanecer assintomática durante muitos anos e o risco de morte é inferior a 1% ao ano. Com a progressão da estenose, surgem os sintomas, tipicamente durante o esforço, nomeadamente, a angina (35% dos doentes), síncope (15% dos doentes) ou dispneia e/ou insuficiência cardíaca (50% dos doentes) (Maganti K, et al., 2010). Após o desenvolvimento dos sintomas, a mortalidade aumenta abruptamente e a sobrevivência mediana é de 4.5 anos nos doentes com angina, 2.6 anos naqueles com síncope e 1 ano para os que apresentam insuficiência cardíaca (Bouma BJ, et al.,1999). A sobrevivência está particularmente diminuída, sendo 20% aos 3 anos, na presença de sintomas de classe III ou IV da NYHA e redução da função do ventrículo esquerdo. No entanto a mortalidade não é linear e é cerca de 10% nos primeiros 6 meses após o início dos sintomas (Chambers J, Das P., 2001).

Nos doentes com EA severa e sintomática, o prognóstico é pior naqueles com disfunção do VE e com redução do débito cardíaco. O risco de morte súbita é elevada nos doentes com EA severa e sintomática, logo estes doentes devem ser desde logo referenciados para a intervenção cirúrgica. Os doentes que não são submetidos a uma

intervenção cirúrgica atempada, são comuns hospitalizações frequentes por angina e descompensação da insuficiência cardíaca (Bouma BJ, et al., 1999).

Dada a variabilidade associada à severidade hemodinâmica no momento do início dos sintomas e uma vez que muitos doentes falham no reconhecimento da sua sintomatologia devido à progressão insidiosa da doença, têm sido avaliadas medidas que possam indicar o grau de comprometimento hemodinâmico, como os níveis de péptido natriurético tipo B (PNB), a prova de esforço, ecocardiograma de stress farmacológico e a impedância valvulo-arterial.

A EA severa causa um aumento no stress da parede do ventrículo que, ao longo do tempo, conduz à hipertrofia e fibrose. Os níveis de PNB tendem a aumentar proporcionalmente ao stress da parede ventricular. Apesar dos doentes com aumento da pressão diastólica se poderem manifestar através de sinais e sintomas compatíveis com insuficiência cardíaca, uma porção destes doentes pode ser assintomática, embora apresentem um perfil hemodinâmico idêntico. A elevação do PNB pode ser útil na identificação de patologia ventricular mais subtil nos doentes assintomáticos (Lim P, et al, 2004); (Weber M, et al., 2005).

O valor prognóstico do PNB também foi demonstrado em doentes com EA de baixo fluxo e baixo gradiente (Bergler-Klein J. et al, 2007). Os níveis de PNB são mais altos nos doentes com EA verdadeira em comparação com aqueles com pseudo-estenose.

Doentes com níveis reduzidos (<550 pg/mL) têm melhor prognóstico do que aqueles com PNB elevado. No entanto, ainda não estão disponíveis níveis de cut-off suficientemente capazes de serem implementados na prática clínica (Hess OM. Et al., 1984). Para além disso, a presença de doença renal, hipertensão pulmonar e obesidade interferem com o valor preditivo do PNB.

Não existe ainda um consenso acerca do valor prognóstico da prova de esforço nos doentes com EA. A prova de esforço pode identificar os doentes com capacidade limitada ao esforço e revelar sintomas naqueles que são aparentemente assintomáticos.

Uma meta-análise recente avaliou o valor prognóstico da prova de esforço relativamente ao aparecimento de eventos adversos, como angina, dispneia, IC aguda, morte súbita, ou seja, sintomas que requerem cirurgia, na qual foram incluídos dados de 7 estudos (491 doentes com EA severa assintomática) (Rafique AM, et al., 2009). Nenhum dos doentes manifestou qualquer complicação durante ou após o teste. Não se verificaram mortes súbitas naqueles com teste normal, após 1 ano de follow-up, enquanto que os doentes com prova alterada, 5% apresentaram morte cardíaca súbita. Um total de 52 de 253 doentes (21%) com teste normal, manifestaram eventos cardíacos adversos, em comparação com os 156 de 238 (66%) com teste anormal (odds ratio 0.12, IC 95% 0.07-0.21, $p < 0.001$). Estes resultados sugerem que a prova de esforço é

segura em doentes assintomáticos com EA severa e que um teste normal indica um menor risco de eventos cardíacos adversos em comparação com o alterado. Em nenhum doente com prova de esforço normal ocorreu morte cardíaca súbita.

Durante o teste de um doente assintomático com EA severa, a ocorrência de sintomas, a diminuição da tolerância ao exercício ou uma resposta da pressão arterial ineficaz (aumento <20 mmHg), devem colocar em consideração a cirurgia (Bonow RO, et al., 2008). Por outro lado, se o mesmo ocorrer num doente com EA ligeira, outras causas devem ser avaliadas, nomeadamente a isquemia do miocárdio decorrente de doença arterial coronária.

Piérard e Iancu (2007), sugerem, ainda, que o aparecimento de sintomas durante o exercício é mais preditivo de eventos cardíacos do que as alterações na pressão arterial ou no segmento ST.

O ecocardiograma de stress farmacológico com dobutamina, também tem sido proposto para a estratificação do risco na EA severa assintomática (Ennezat PV, et al., 2009). Apesar de ter sido verificado que o aumento no gradiente de pressão transvalvular esteja relacionado com o prognóstico e forneça informações que vão além da prova de esforço usual, são necessários mais dados de forma a validar estes achados e recomendar o seu uso na prática clínica.

A impedância valvulo-arterial e o seu respectivo aumento, tem sido estudado como marcador do excesso da carga hemodinâmica global sob o ventrículo esquerdo e parece auxiliar na identificação dos doentes com pior prognóstico. Sugere-se que para além dos índices padrão para avaliar a severidade da estenose, geometria e função do ventrículo, a impedância valvulo-arterial possa ser útil para melhorar a estratificação do risco e a decisão clínica em doentes com EA severa (Hachicha Z, et al, 2009). A pressão de encravamento da artéria pulmonar, a razão entre a velocidade do fluxo diastólico através da válvula mitral e a sua região anular (E/e') (avaliada através do ecocardiograma com doppler podendo detectar o aumento da pressão de enchimento do VE em repouso) e, por último, o volume da AE em repouso parecem estar fortemente relacionados com a capacidade ao exercício e fornecem uma informação adicional à AVA na avaliação do estado sintomático de doentes com EA severa. Estes parâmetros podem fornecer informações importantes acerca do prognóstico, uma vez que, também reflectem as consequências hemodinâmicas da EA (Dalsgaard M, et al., 2010).

4- Terapêuticas médicas

4.1 Tratamento Clínico

As pesquisas actuais acerca da patogénese da doença valvular calcificada sugerem múltiplos alvos potenciais que podem interromper o processo da doença (Elmariah S, Moh-

ler ER., 2010). Uma terapêutica eficaz deve prevenir a progressão da doença e manter o crescimento e reparação do tecido normal intactos.

A maioria das terapêuticas sugeridas foram simplesmente extrapoladas a partir daquelas que já se encontram instituídas para doença aterosclerótica.

Os dois tratamentos mais estudados através de ensaios clínicos ou experimentais são, os inibidores da hidroximetilglutaril (HMG)-CoA redutase (estatinas) e os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA). O esclarecimento acerca da eficácia destas terapêuticas poderá elucidar acerca do papel da hipercolesterolemia e da hipertensão e da própria angiotensina como factores importantes na progressão da doença.

4.1.1 Estatinas

Até hoje foram realizados vários estudos retrospectivos e prospectivos com o objectivo de avaliar o papel das estatinas na redução da progressão da doença, no entanto com resultados contraditórios.

Nos estudos retrospectivos, as estatinas foram, na maior parte dos casos, prescritas pelos médicos assistentes tendo em conta as indicações convencionais. Apesar de todos os estudos revelarem uma diminuição consistente na progressão da doença naqueles doentes que eram tratados com estatinas, não se verificou a mesma consistência dos resultados relativamente à associação com os níveis de colesterol, dos quais alguns mostraram essa correlação (Yilmaz MB. et al.,2004); (Pohle K, et al., 2001);

(Aronow WS, et al., 2001) enquanto que outros não (Rosenhek R, et al., 2004); (Bellamy MF, et al., 2002); (Novaro GM, et al, 2001) ; (Shavelle DM, et al., 2002). Esta inconsistência sugere a possibilidade de que as estatinas desempenham outros benefícios para além da redução no colesterol. Esses efeitos podem incluir a melhoria na disfunção endotelial, acções anti-trombóticas, estabilização das placas, efeitos anti-oxidantes, redução do processo inflamatórios e ainda outros não identificados (Farmer JA., 2000) .

No estudo RAAVE, 121 doentes com EA moderada a severa foram tratados com ou sem rosuvastatina de acordo com as guidelines do National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (Libby, P., 2008). Nos doentes com aumento dos níveis de colesterol LDL, as estatinas reduziram a progressão dos parâmetros ecocardiográficos da EA em comparação com os doentes com níveis normais que não receberam rosuvastatina. Em contraste com estes resultados, dois estudos randomizados

falharam em demonstrar o benefício clínico em doentes com EA e tratados com estatinas.

O estudo SEAS randomizou 1873 doentes com EA ligeira a moderada com 40 mg de simvastatina mais 10 mg de ezetimibe ou placebo (Rossebo AB, et al., 2008). Apesar das reduções significativas nos níveis de colesterol LDL, não se verificou nenhum benefício nos eventos relacionados com a doença valvular ou com a progressão da EA, apesar do tratamento com estatinas ter reduzido significativamente a incidência de eventos cardiovasculares isquémicos.

Contudo, mesmo após o SEAS, continuam a acumular-se achados relativamente à aplicação das estatinas na EA. Em modelos animais apolipoproteína E^{-/-} alimentados com dieta rica em colesterol, a atorvastatina reduziu o número de macrófagos e a osteogénese (Aikawa E, et al., 2007).

Miller et al (2009) demonstraram que, em modelos animais com níveis séricos de LDL baixos e doença valvular aórtica precoce, as estatinas reduzem a progressão da doença. Outros estudos clínicos observacionais reforçaram a associação dos níveis aumentados de lípidos com a EA (Owens DS, et al., 2008); (Antonini-Canterin et al., 2008); Mohty D. et al. (2009).

Todos os estudos randomizados realizados até à data não incluíram a população de doentes nos quais as estatinas podem ser mais eficazes. Portanto, podem falhar em mostrar os potenciais benefícios das estatinas nas fases mais avançadas da doença.

As estatinas são uma classe de fármacos com efeitos potencialmente benéficos na redução da progressão da doença, no entanto, estes ainda não foram demonstrados. É também possível que o timing seja o factor mais crítico para uma eficácia óptima destes fármacos e os seus efeitos máximos são obtidos nos estadios mais precoces, nomeadamente, na fase de esclerose aórtica.

Os vários estudos realizados nesta área omitem os níveis de colesterol HDL nas suas análises. Um tratamento com alvo não só a redução do LDL mas também o aumento do HDL poderá ter um papel significativo na progressão da EA (Yilmaz MB, et al, 2004).

4.1.2 Anti-hipertensores

Uma vez que a EA ocorre tipicamente em doentes idosos, a rigidez da vasculatura geralmente causa hipertensão sistémica e na presença de obstrução, a pós-carga do ventrículo aumenta para o dobro. Não existe ainda nenhuma recomendação específica relativa ao tratamento de doentes com EA e hipertensos, mas muitas vezes os diuréticos não oferecem um controlo suficiente e os beta-bloqueadores causam o perigo associado à redução do ionotropismo num ventrículo já sobrecarregado. Sendo assim, os vasodilatadores geralmente utilizados são os inibidores da enzima conversora da

angiotensina. Quando usados, estes fármacos devem ser iniciados em baixas doses e titulados lentamente (Carabello BA, Paulus WJ., 2009).

De forma semelhante às estatinas, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina foram sugeridos como potenciais redutores da progressão da EA calcificada, no entanto esta suposição ainda não foi confirmada por estudos prospectivos.

Existem, ainda, poucos estudos acerca da avaliação do potencial benefício dos IECAS na prevenção da progressão da EA. Isto reflecte, em parte a preocupação teórica de que a combinação da vasodilatação arterial com uma obstrução valvular fixa possa resultar numa queda do débito cardíaco em adultos com EA. Contudo, a experiência clínica e pequenos estudos indicam que, de facto, os IECAS são bem tolerados nos doentes com EA (Rosenhek R, Rader H. et al. (2004) .

Num estudo retrospectivo, verificou-se que os IECAS estavam associados a taxas inferiores de calcificação valvular (O'Brien KD, et al., 2005). Contudo, num outro estudo retrospectivo, não foi encontrada diferença na progressão naqueles doentes tratados com IECAS (Rosenhek R, Rader H. et al. (2004) . Estudos prospectivos acerca do tratamento com IECAS para a prevenção da EA ainda não foram publicados. Assim como ocorreu com as estatinas, os resultados clínicos conflituosos com a inibição do SRA parecem ser secundários ao início tardio da terapêutica e também devido à curta duração do follow-up (Elmariah S, Mohler ER., 2010).

Para além disso, os IECAS podem melhorar a evolução clínica dos doentes com EA independentemente dos efeitos no tecido valvular. Outros tecidos afectados incluem, o miocárdio ventricular, com melhorias na função endotelial ao atenuar o efeito do sistema renina-angiotensina-aldosterona e o simpático. Estes efeitos podem prevenir o *remodelling* ventricular, diminuir a hipertrofia miocárdio e consequentemente ocorrer melhorias na função diastólica (Bonow RO, et al 2008). Os efeitos dos IECAS na função endotelial e aterosclerose pode também diminuir o impacto da doença coronária concomitante.

Deste modo, estes fármacos têm a capacidade de melhorar o prognóstico dos doentes com EA através de mecanismos que não estão relacionados com a calcificação valvular.

4.1.3 Modulação do metabolismo ósseo

Os bifosfonatos são primariamente usados no tratamento da osteoporose para prevenir a reabsorção de osso mediada pelos osteoclastos ao se ligarem à hidroxipatite. Os potentes bifosfonatos com nitrogénio inibem a sintase farnesil-pirofosfato, uma enzima da via da biossíntese do colesterol/mevalonato, distal à redutase 3-hidroxi 3-

metilglutaril coenzima A (HMG-CoaA), o local de acção da estatina (Corrado A, et al., 2007).

Os bifosfonatos com nitrogénio partilham vários efeitos com as estatinas ao reduzirem os níveis séricos de LDL em aproximadamente 5%, aumentarem o colesterol HDL em 10% a 18% e reduzem a inflamação (Adami S, et al., 2000).

Assim, esta terapêutica pode fornecer uma nova e única forma de redução da calcificação da válvula aórtica, para além dos seus efeitos semelhantes às estatinas. Achados clínicos que suportam esta teoria estão a começar a emergir.

Uma análise do estudo MESA sugere que o uso dos bifosfonatos com nitrogénio está associado a um menor risco de calcificação da válvula aórtica em mulheres com idade avançada. Contudo, verificou-se um aumento deste risco nas mulheres com idade inferior a 65 anos (Elmariah S, et al.(2009).

Num outro estudo, o tratamento para a osteoporose, maioritariamente bifosfonatos, foi fortemente associado com a redução da progressão da EA (Skolnick AH, et al., 2009).

São necessárias mais evidências para determinar se os potenciais benefícios na válvula aórtica estão relacionados com os mecanismos semelhantes às estatinas ou secundários aos efeitos no metabolismo ósseo. Nesta última situação, outros inibidores da reabsorção óssea como a calcitonina e os moduladores dos receptores de estrogénio poderão também ser úteis no tratamento da calcificação da válvula aórtica.

É também importante determinar se o aumento do risco de calcificação da válvula aórtica nos utilizadores mais jovens de bifosfonatos com nitrogénio na coorte MESA reflecte, aumento do risco cardiovascular associado com a osteoporose, efeito tóxico destes fármacos ou se, é um epifenómeno.

4.1.4 Fármacos anti-proliferativos

Os fármacos anti-proliferativos, como a rapamicina e o paclitaxel, revolucionaram o campo da cardiologia intervencionista como tratamento da re-estenose após o stent coronário. Estes agentes actuam através da inibição da proliferação e migração das células de músculo liso vascular, passos críticos na re-estenose coronária (Poon M, Badimon JJ, Fuster V. (2002); (Wessely R, Schomig A, Kastrati A., 2006) .

Apesar de as válvulas cardíacas humanas não conterem células de músculo liso, os miofibroblastos valvulares partilham várias propriedades com as células musculares lisas vasculares. Por exemplo, ambos os tipos celulares se transdiferenciam em células tipo osteoblastos que conduzem à calcificação. Para além disso, os miofibroblastos expressam alfa-actina, vimentina e desmina assim como as células musculares lisas. Assim, poder-se-á pensar que estes dois tipos celulares reagem de forma semelhante aos agentes anti-proliferativos (Elmariah S, Mohler ER., 2010).

Uma vez que a administração sistêmica destes fármacos é muitas vezes complicada por numerosos efeitos adversos, um estudo recente avaliou o potencial da distribuição local do paclitaxel na válvula aórtica de modelos animais usando um balão de valvuloplastia e constatou que as concentrações do fármaco dentro da válvula alcançaram os níveis terapêuticos.

4.2 Terapêutica mecânica

A EA severa sintomática é universalmente fatal se não tratada atempadamente. A cirurgia de substituição valvular consiste, actualmente, no único tratamento eficaz a longo prazo, estando recomendada nos doentes com doença valvular avançada (Bonow RO, Carabello BA, et al, 2006); (Vahanian A, Baumgartner H, et al, 2007).

Em circunstâncias favoráveis, as válvulas aórticas podem ser substituídas cirurgicamente com bons prognósticos a curto e a longo prazo, mesmo quando a estenose é acompanhada de disfunção ventricular esquerda. A taxa de mortalidade intra-hospitalar para este tipo de cirurgia é de 3 a 13% (Iung B. et al. (2003). Contudo, a EA é uma doença prevalente na idade mais avançada e estes doentes frequentemente apresentam co-morbilidades associadas, que podem condicionar uma evolução mais desfavorável no peri-operatório, aumentando substancialmente o risco de complicações cardiovasculares maior ou de morte. Os novos procedimentos percutâneos (PAVR – percutaneous aortic valve replacement), apesar de terem maior risco associado de ocorrência de AVC's (5.5% vs. 2.4% aos 30 dias; 8.3% vs. 4.3% após 1º ano), podem diminuir a morbidade e mortalidade da substituição valvular (Smith, Craig R., et al., 2011); (Schaff, Hartzell V., 2011).

O estudo de Perin, M.A, et al (2009) descreve uma experiência inicial de substituição percutânea da válvula aórtica em dois doentes com idade avançada (77 e 87 anos), comorbidades e elevado risco cirúrgico (EuroScore 7,7% e 12,1%), , em que se verificou ampliação da área valvular (de 0,7 para 1,5 cm² e de 0,5 para 1,3 cm²) e a redução do gradiente transvalvular aórtico (de 82 para 50 mmHg e de 94 para 31 mmHg) imediatamente após a intervenção. Aos seis meses, observou-se queda ainda maior do gradiente transvalvular aórtico (gradiente < 20 mmHg), e a remissão dos sintomas de insuficiência cardíaca (NYHA III para NYHA I).

No entanto, a aplicabilidade destes procedimentos parece ser limitada à população mais idosa e com elevado risco cirúrgico. São necessários mais ensaios clínicos para avaliar a eficácia e os efeitos adversos desta terapêutica nestes doentes (Rosengart T K, Feldman T, et al, 2008).

Há dois tipos de válvulas: mecânicas e biológicas.

As válvulas biológicas podem ser de origem porcina, bovina, ou homoenxertos. Outra alternativa é o procedimento de Ross (substituição da válvula aórtica pela válvula pul-

monar, e uso de homoenxerto para recolocação da pulmonar), mais usada em crianças.

As válvulas mecânicas podem ser feitas de aço inoxidável, titânio ou cerâmica. Têm mais durabilidade mas obrigam a fazer terapêutica anticoagulante. O anticoagulante mais usado é a Varfarina. No entanto, como o risco de hemorragia é grande, pelo que se estão a desenvolver alternativas. O estudo Prospective Randomized On-X Anticoagulation Clinical Trial (PROACT), que pretende estar concluído em 2015, está a investigar o efeito do Plavix em vez da Varfarina, pois permite um controlo mais fácil da anticoagulação.

5 - O papel da ecocardiografia no estudo da EA

Na doença valvular aórtica degenerativa, tal como em outras valvulopatias, o meio de diagnóstico *gold standard* é o ecocardiograma. A avaliação pelas diferentes modalidades de ecocardiograma servirão para a correcta avaliação desta patologia (Ayodeji A., 2011).

O ecocardiograma é o meio complementar de diagnóstico mais útil para avaliação da EA, pois é um exame não invasivo e com elevada sensibilidade e especificidade (Fuster et al., 2003). Existem várias modalidades ecocardiográficas, nomeadamente; Modo M; Doppler contínuo, pulsado e a cores; modo bidimensional e tridimensional. Estas permitem avaliar vários parâmetros como os gradientes valvulares, a área aórtica, a presença e gravidade de insuficiência, o tamanho das câmaras cardíacas, a restrição da abertura das cúspides e estimar a função do VE.

A ecocardiografia transtorácica permite que se faça uma avaliação hemodinâmica na doença valvular sem que se tenha de recorrer ao cateterismo cardíaco. O ecocardiograma permite, portanto, um estudo detalhado da estrutura da válvula, da função e da hemodinâmica.

No caso da estenose aórtica, o ecocardiograma é usado para avaliação de severidade no diagnóstico inicial, estudo da etiologia e monitorização da sua evolução nos estudos de follow up.

Uma avaliação ecocardiográfica completa num doente com estenose valvular, a par da informação clínica implica:

- Imagem diagnóstica da válvula para definição da etiologia da estenose.
- Quantificação da severidade da estenose (velocidade máxima, gradiente médio; área segundo equação de continuidade).
- Avaliação de outras patologias valvulares.
- Avaliação da função ventricular esquerda.
- Estudo do compromisso das cavidades direitas e da função pulmonar.

5.1 Ecocardiograma MODO 2D

O estudo 2D dá-nos informações importantes relativamente à etiologia da estenose valvular dependendo do que observámos na imagem bidimensional: folhetos calcificados (valvulopatia degenerativa); movimento com doming sistólico, encerramento excêntrico dos folhetos (coartação aórtica associada), aparência de boca de peixe em sístole (bicuspidia) ou inclusivamente fusão comissural (reumática). Isto permite logo à partida fazer diagnóstico diferencial em relação ao tipo de estenose aórtica que vamos encontrar.

A anatomia da estenose aórtica degenerativa é caracterizada por espessamento, rigidez e calcificação dos folhetos e isso consegue-se ver quer em 2D quer em modo M (Otto, CM. ,2007); (Solomon,S.D.,2007).

A calcificação evidencia-se por uma maior ecogeneidade localizada aos folhetos valvulares e raiz da aorta em relação às restantes estruturas.

Logo no primeiro plano ecocardiográfico (paraesternal longo eixo) podemos visualizar essa hiperecogenicidade e efectuar algumas medições para confirmar se se verifica restrição da abertura das cúspides aquando da ejeção ventricular, característica de algum grau de estenose. Uma abertura das cúspides (2D e MM) inferior a 15 mm é indicativo de restrição da abertura das cúspides. No entanto, o estudo da área valvular e dos gradientes é que vão permitir diagnosticar então a severidade da estenose.

O grau de calcificação da válvula aórtica poderá ser avaliado por ecocardiograma, segundo a seguinte classificação: (grau 1) sem calcificação, (grau 2) calcificação ligeira com a presença de spots isolados, (grau 3) calcificação moderada com a presença spots múltiplos e grandes, (grau 4) calcificação severa com espessamento e atingimento de todas as cúspides (Rosenhek R, et al., 2000).

Num pequeno estudo (Feuchtner GM, et al. 2006) foi comparado o papel do score de calcificação através de tomografia computadorizada com os parâmetros ecocardiográficos, péptido natriurético tipo B e proteína C reactiva. Encontrando-se uma forte associação do score de calcificação com o desenvolvimento dos sintomas e prognóstico.

5.2 Estudo Doppler

O estudo Doppler ao nível da válvula aórtica é essencial para determinar a severidade da estenose.

Quanto menor for a área valvular maior será a velocidade do fluxo transvalvular sistólico, logo, na estenose aórtica severa observa-se velocidades transvalvulares altas.

Os melhores planos para medir com mais exactidão a velocidade máxima AO são: apical cinco câmaras , paraesternal longo eixo direito, ou o supraesternal.

O cálculo dos gradientes de pressão transvalvular baseia-se no princípio de Bernoulli.

No caso de a velocidade do tracto de saída do VE (LVOT) ser superior a 1,5 m/s, é usada a equação de Bernoulli para calcular o gradiente transvalvular aórtico ($4V_{\text{max}}^2 - V_{\text{LVOT}}^2$). Quando temos velocidades baixas (inferiores a 1,5 m/s no LVOT), é usado o princípio de Bernoulli modificado, que relaciona o gradiente transvalvular aórtico com o quadrado da velocidade máxima obtida por Doppler contínuo ($P=4V^2$). É um cálculo preciso e simples do gradiente de pressão transvalvular.

Embora o gradiente máximo estimado por Doppler não corresponda ao medido por cateterismo, o gradiente médio é sobreponível nas duas técnicas (Solomon, S.D., 2007). Na década de 80 realizaram-se vários estudos que confirmam isto: Callahan et al (1985); Smith et al (1985); Currie et al (1985); Smith et al (1986); Simpson et al (1985); Burwash et al (1993).

5.2.1 Cálculo da área valvular aórtica

O cálculo da área valvular aórtica (AVA) baseia-se na equação de continuidade, que correlaciona o fluxo proximal à estenose e o fluxo transvalvular aórtico.

$$\text{Area}_{\text{LVOT}} \times V_{\text{LVOT}} = \text{AVA} \times V_{\text{max}}$$

V_{max} é a velocidade máxima obtida por Doppler contínuo (CW Doppler).

A V_{LVOT} é a velocidade no LVOT obtida por Doppler pulsado, normalmente em apical 5C. A área do LVOT é calculada multiplicando π pelo quadrado do raio do LVOT:

$$\text{AVA} = \pi(\text{raio LVOT})^2 \times V_{\text{LVOT}} / V_{\text{max}}$$

As medições necessárias para calcular a área AO segundo a equação de continuidade são:

- Diâmetro do LVOT (paraesternal logo-eixo).
- VTI do LVOT (PW)
- VTI Ao (CW)

Diversos estudos dos anos 80 atestaram o rigor do cálculo da área valvular através da equação de continuidade quando comparado com a medição através do método de Gorlin (Hakki et al (1981); Skjaerp et al (1985); Zoghbi et al (1986); Otto et al (1986); Teirstein et al (1986); Oh et al (1988); Danielson et al (1989).

Alternativamente, para uso clínico, também pode ser usado o tempo de velocidade integral (VTI) em vez de velocidades para se obter a AVA (equação de continuidade simplificada).

5.3 - Avaliação da severidade da estenose

Uma avaliação da severidade da estenose AO standard implica:

- Cálculo da velocidade máxima AO.
- Medição dos gradientes máximo e médio
- Determinação da área valvular (equação de continuidade)

- Relação VLVOT/VAO.

A esclerose aórtica é definida como o espessamento focal com aumento da ecogenicidade da superfície aórtica com velocidades anterógradas <2.5 m/s (Bonow RO, et al., 2006) ; (Vahanian A, et al., 2007) .

A EA severa é geralmente caracterizada por (1) velocidade do fluxo >4 m/seg, (2) gradiente de pressão sistólica transvalvular que excede os 40 mm Hg na presença de um DC normal, ou (3) uma área valvular aórtica (AVA) (calculada por equação de continuidade) inferior a 1.0 cm² num adulto com estatura média (isto é, <0.6 cm²/m² de área de superfície corporal - $\leq \frac{1}{4}$ da área aórtica normal de 3.0 a 4.0 cm²).

Segundo as guidelines da American College of Cardiology/American Heart Association classifica-se de estenose severa uma válvula com área não superior a 1 cm².

O grau de estenose por área classifica-se normalmente de ligeiro (área >1.5 cm²), moderado ($1-1.5$ cm²) e severo (< 1 cm²). (Bonow RO, et al., 2006) ; (Vahanian A, et al., 2007) .

CLASSIFICAÇÃO DO GRAU DA ESTENOSE AÓRTICA				
	Esclerose aórtica	Ligeira	Moderada	Severa
Velocidade máx.do fluxo (m/S)	≤ 2.5	2.6-2.9	3.0-4.0	>4.0
Gradiente transvalvular médio (mmHg)	...	$<20^b$ (30^a)	$20-40^b$ ($30-50^a$)	$>40^b$ ($>50^a$)
Área valvular aórtica (cm ²)	...	>1.5	1.0-1.5	<1.0
Razão da velocidade		>0.85	0.60-0.85	<0.6
		>0.50	0.25-0.50	<0.25

Tabela 1.1- Classificação do grau da estenose aortica.In: Bonow RO, Carabello BA, et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease.(a: Europa; b: EUA).

As diferenças prévias para diagnóstico de estenose severa nos valores da AVA foram eliminadas mas existe ainda incertezas acerca do gradiente médio; na Europa vigoram os 50 mmHg e nos EUA é considerado os 40 mmHg.

Esta classificação apenas fornece uma base de referência, uma vez que, cada uma destas medições é uma variável contínua. Para além disso, o início dos sintomas não ocorre a partir de um determinado valor numérico, os doentes podem ter parâmetros que não correspondem todos à mesma categoria e não tem em conta a possibilidade de insuficiência aórtica co-existente ou disfunção do VE. Para além disso, todos estes parâmetros variam com as alterações fisiológicas, como os estados de alto e baixo

débitos cardíacos e alterações na pressão sanguínea ou frequência cardíaca (ansiedade, exercício, sedação, hipovolémia).

Dado que estas condições coexistem frequentemente em adultos com EA, a determinação da área valvular é essencial para uma correcta avaliação do grau de estenose (Otto, C.M., 2009).

Existem outros métodos alternativos para avaliação da severidade da estenose AO.

O índice de velocidade por Doppler (índice adimensional) é o estudo da relação entre a velocidade no LVOT e na válvula através da medição do fluxo transvalvular por Doppler CW. Este índice é normalmente superior a 1 (Otto, C. M, 2009), mas diminui no caso de estenose, sendo que abaixo de 0.25 se correlaciona com EA severa. Um índice de velocidade de 0.5 indica que a área valvular está reduzida para metade da área considerada normal, e de 0.25 reduzida para $\frac{1}{4}$ do normal. No entanto, há autores que consideram valores acima de 0.28 normais (Solomon, S.D., 2007).

Portanto, a avaliação da severidade da estenose pode e deve ser feita por vários métodos que, em conjunto com a sintomatologia, servirão de orientação para a decisão terapêutica e/ou encaminhamento cirúrgico.

5.4 Estenose aórtica com baixo gradiente

Em algumas situações, há doentes com área valvular inferior a 1cm^2 mas que apresentam gradiente transvalvular baixo ($<30\text{mmHg}$). Estes doentes apresentam fracção de ejeção baixa e baixo débito cardíaco.

Nesta situação, a área pode estar diminuída devido ao baixo débito e tem que ser interpretado com cuidado.

Estes doentes beneficiam de nova avaliação para diferenciar uma estenose aparente, funcional devido ao baixo *output*, de uma verdadeira estenose severa.

O ecocardiograma com Dobutamina pode ajudar a diferenciar estas duas situações. No caso da estenose aórtica funcional, ao administra-se uma baixa dose de dobutamina, o volume sistólico aumenta e a área valvular também. Quando estamos perante uma verdadeira estenose aórtica severa a área valvular mantém-se inalterável.

Por outro lado, a dobutamina permite ainda avaliar a reserva contráctil, importante preditor dos doentes que mais beneficiarão da substituição valvular. Mesmo doentes com estenose AO crítica (área $<0.75\text{cm}^2$), gradient baixo ($<30\text{mmHg}$) e fraca fracção de ejeção ($<35\%$) podem beneficiar da substituição valvular se tiverem reserva contráctil. Aqueles que não apresentem aumento do débito cardíaco, têm normalmente mau prognóstico (Otto, C.M., 2009).

A avaliação da severidade por baixa dose de dobutamina deve seguir as mesmas recomendações que as restantes formas de avaliação (AVA, gradientes transvalvulares, índice (adimensional) de velocidade por Doppler).

Embora a medição da área valvular possa ser efectuada por planimetria através do ETE (ecocardiograma transesofágico), não é comum efectuar-se em situações clínicas normais, preferindo-se recorrer aos gradientes transvalvulares e AVA, de fácil execução.

5.5 - Preditores

Evolução

A taxa de progressão hemodinâmica foi estimada numa variedade de estudos invasivos e não invasivos, estando descrito um aumento anual de 0.3 m/seg na velocidade máxima do jacto, de 7 mmHg no gradiente de pressão e uma redução na área valvular de 0.1 cm²/ano (Rosenhek R, et al., 2000) ; (Faggiano Pet al., 1996). Contudo, existe uma marcada variabilidade individual entre os doentes com doença valvular aórtica estabelecida.

Não é possível prever com exactidão a taxa de progressão num determinado doente. Sendo assim, é importante realizar um seguimento clínico regular naqueles com EA ligeira a moderada assintomática, o qual deve incluir a pesquisa dos factores relacionados com a progressão da doença.

Preditores de Progressão

As directrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia identificam como factores de progressão a calcificação valvular moderada a severa e o aumento da velocidade de pico de 0.3/m/s/ano, em comparação com as da Associação Americana de Cardiologia, que inclui a idade, calcificação valvular severa e doença coronária (Bonow RO, et al., 2006) ; (Vahanian A, et al., 2007) .

Hemodinâmicos

O preditor mais importante da progressão para os sintomas foi a velocidade do fluxo aórtico. A sobrevivência livre de sintomas é de 84% aos 2 anos quando a velocidade do fluxo é inferior a 3 m/seg em comparação com os 21% naqueles com uma velocidade superior a 4 m/seg (Otto CM., 2006). Num estudo realizado em 2010, que envolveu 117 doentes com EA muito severa (velocidade máxima 5.37±0.35 m/s; área valvular 0.63±0.12 cm²) e assintomática seguidos durante uma média de 41 meses, verificou-se que a sobrevivência livre de eventos foi de 64%, 36%, 25%, 12% e 3% aos 1, 2, 3, 4 e 6 anos, respectivamente (Rosenhek R, et al., 2010). Doentes com uma velocidade máxima ≥ 5.5 m/s apresentam uma grande probabilidade (52%) de iniciarem sintoma-

tologia severa. A velocidade máxima foi o único parâmetro que se associou de forma independente com o prognóstico. E para além disso documentaram que os doentes com EA muito severa têm um pior prognóstico com alta taxa de eventos e risco de rápida deterioração funcional.

Grau de Calcificação

Em adultos com EA severa (velocidade >4 m/seg) a sobrevivência livre de eventos aos 5 anos é de 75±9% naqueles com calcificação ligeira em comparação com 20±5% nos que apresentam calcificação moderada a severa (Rosenhek R, et al. (2004). O papel da calcificação já foi estudado utilizando uma variedade de modalidades de imagem, incluindo ecocardiograma e tomografia computadorizada. O grau de calcificação da válvula aórtica poderá ser avaliado por ecocardiograma, segundo a seguinte classificação: (grau 1) sem calcificação, (grau 2) calcificação ligeira com a presença de spots isolados, (grau 3) calcificação moderada com a presença spots múltiplos e grandes, (grau 4) calcificação severa com espessamento e atingimento de todas as cúspides (Rosenhek R. et al., 2000).

Num pequeno estudo foi comparado o papel do score de calcificação através de tomografia computadorizada com os parâmetros ecocardiográficos, péptido natriurético tipo B e proteína C reactiva. Encontrando-se uma forte associação do score de calcificação com o desenvolvimento dos sintomas e prognóstico (Feuchtner GM., 2006). A calcificação da válvula aórtica correlaciona-se com o grau de EA e consiste num preditor independente da progressão da doença e do desenvolvimento de sintomas que implicam cirurgia. Para além disso, em doentes com EA ligeira, moderada ou severa, o grau de calcificação constitui um factor de risco independente de morbilidade e mortalidade vascular (Rosenhek R., 2000); (Koos R, et al., 2006) ; (Koos R, et al., 2004); (Kaden JJ, et al., 2002) .

Num estudo de 2009 não foi verificada essa forte associação, o que poderá ser explicado pela dificuldade em quantificar este parâmetro de forma reprodutível e pelo facto de a calcificação reflectir uma anormalidade anatómica que pode ser discordante do impacto hemodinâmico que tem na obstrução da válvula (Monin JL, et al., 2009) *Clinicos*
Foi documentado que os doentes com idade superior a 80 anos e EA ligeira a moderada apresentam uma taxa de progressão duas vezes superior aos doentes com menos 20 anos de idade (Rosenhek R. et al., 2000); (Zigelman CZ, Edelstein PM., 2009). Apesar de se tratar de um pequeno estudo, é provável que a progressão da EA a partir da década de 80 seja diferente em relação à dos doentes mais jovens.

Alguns estudos demonstram que os doentes do sexo masculino com EA estabelecida têm um maior risco de progressão da doença e de mortalidade pós-cirúrgica (Aronow WS, et al., 2001); (Bahler RC, et al., 1999); (Briand M, et al., 2006).

No entanto, a maioria não o identifica como um factor preditivo de progressão para EA (Palta S. et al, 2000) ; (Rosenhek R, et al., 2004) ; (Bellamy MF, Pellikka et al., 2002) ; (Nassimiha D, et al., 2001)

A maioria dos estudos demonstraram, ainda, que o tabagismo está associado com um aumento do risco na progressão da estenose aórtica, mas um outro estudo não verificou a mesma associação (Palta S. et al, 2000); (Aronow WS, et al., 2001); (Bellamy MF et al., 2002) ; (Nassimiha D, et al., 2001) ; (Yilmaz MB, et al., 2004) .

Vários estudos verificaram uma associação significativa entre a hipercolesterolemia, diabetes mellitus e a progressão da EA (Aronow WS, et al., 2001); (Briand M, et al., 2006). No entanto, outros não comprovaram o papel relativo à hipertensão e à diabetes mellitus na progressão da EA (Rosenhek R, et al., 2004) ; (Bellamy MF, et al., 2002); (Nassimiha D, et al, 2001) . No estudo prospectivo KORA/MONICA (2009) a hipertensão e a obesidade não têm uma relação a longo prazo com as alterações na estrutura valvular. Foi ainda verificado que apenas os indivíduos com altos valores de colesterol total no início do estudo (>268 mg/dl) apresentaram um risco significativo de progressão da doença (OR 2.6 [1.5-4.4], P=0.001 vs aqueles com níveis inferiores (\leq 197 mg/dl)). O número de doentes com diabetes foi pequeno e portanto os resultados foram inconclusivos.

A presença do síndrome metabólico foi também um factor de risco de aceleração da progressão da EA e consiste também num preditor de mortalidade cirúrgica (Briand M, et al., 2006).

A dislipidemia parece estar envolvida na progressão da EA. Alguns estudos sugerem que os níveis séricos aumentados de colesterol total e LDL, e os níveis reduzidos de colesterol HDL estão associados a um risco aumentado de progressão (Aronow WS, et al., 2001); (Nassimiha D, et al., 2001). Em doentes com calcificação da válvula aórtica, os níveis séricos elevados do colesterol LDL, constituíram um factor de risco para a acumulação adicional de cálcio na estrutura valvular (Pohle K, et al., 2004). As partículas LDL de baixa densidade parecem ser especialmente aterogénicas e estão associadas a um aumento no risco de progressão da EA . [127] Contudo, um número considerável de estudos, não confirma uma associação entre a dislipidemia e a progressão da EA. (Palta S, et al., 2000); (Cowell SJ. et al., 2005); (Rosenhek R, et al., 2004); (Bellamy MF., 2002) .

Pohle et al documentaram que os indivíduos com hipercolesterolemia (LDL > 130 mg/dl) têm uma maior progressão da calcificação valvular ao longo do tempo com um aumento anual médio do cálcio de 43% versus um aumento de 9% nos controlos ($p < 0.001$) (Pohle K, et al., 2001). Para além do LDL, todo o perfil lipídico parece desempenhar um papel importante na doença valvular aórtica, como os níveis elevados de colesterol total, baixos de HDL e aumento da razão colesterol total/HDL estão também independentemente associados com as altas taxas de progressão (Yilmaz MB, et al., 2004)

Em suma, a maior parte destes estudos são baseados em análises retrospectivas e os seus resultados não são concordantes. No entanto, os preditores clínicos melhor estabelecidos são a idade avançada (>80 anos), hipertensão, tabagismo, dislipidemia e, ainda, os doentes com doença arterial coronária concomitante (Libby, P., 2008).

Capítulo 2 – ANÁLISE CASUÍSTICA DO HOSPITAL SANTA MARIA (HSM)

1- Introdução

1.1 Caracterização da instituição hospitalar

O Hospital de Santa Maria, em conjunto com o Hospital de Pulido Valente (dois importantes estabelecimentos universitários de referência do Serviço Nacional de Saúde português), contituem o Centro Hospitalar Lisboa Norte (CHLN).

Na sua missão estão consagradas importantes funções integradas de prestação de cuidados de saúde, de formação pré, pós-graduada e continuada e de inovação e investigação, constituindo-se como unidade essencial dentro do sistema de saúde português.

A par do apoio que presta às populações da sua zona de influência directa, o Centro Hospitalar Lisboa Norte (CHLN) garante referenciação diferenciada em múltiplas áreas clínicas, no âmbito regional e nacional e dos países de expressão portuguesa.

1.2 Material e métodos

Para a recolha de dados procedeu-se à consulta e análise dos relatórios de ecocardiografia transtorácica de doentes com estenose aórtica degenerativa severa (vide anexo 1). A selecção de doentes foi feita a partir da base de dados *Echopac*, do laboratório de ecografia do Hospital de Santa Maria.

A avaliação da HVE foi efectuada através do cálculo da massa do VE:

$$\text{Massa do VE (g)} = 0.8\{1.04[(\text{LVEDD} + \text{IVSd} + \text{PWd})^3 - \text{LVEDD}^3]\} + 0.6$$

$$\text{RWT} = \frac{2 * \text{PWd}}{\text{LVEDD}}$$

Para obtenção de dados que não constavam no relatório (sintomatologia por ex.), foi estabelecido contacto telefónico com o respectivo doente.

A análise e os outputs foram obtidos através do *software* PASW Statistics 18.

1.3 Objectivos do estudo

Análise dos casos de doentes com estenose aórtica degenerativa severa que realizaram ecocardiograma no Hospital Santa Maria, em Lisboa, entre Outubro de 2005 e Maio de 2011, por forma a traçar o perfil ecocardiográfico dos doentes com esta patologia, identificar preditores, e estabelecer uma comparação com as características gerais da doença previamente descritas na revisão bibliográfica.

1.4 - Critérios de inclusão/exclusão

Os critérios de inclusão neste estudo foram doentes com estenose aórtica degenerativa severa, com gradiente médio aórtico ≥ 40 mmHg.

Excluíram-se os relatórios de estenose aórtica por bicuspidia, membrana sub ou supraórtica e miocardiopatia hipertrófica

2 – Resultados

A mostra do estudo é constituída por 144 indivíduos, cujos dados foram recolhidos entre Outubro de 2005 e Maio de 2011. De realçar que cerca de metade dos exames (49%) foram realizados nos 2 últimos anos (2010 e 2011).

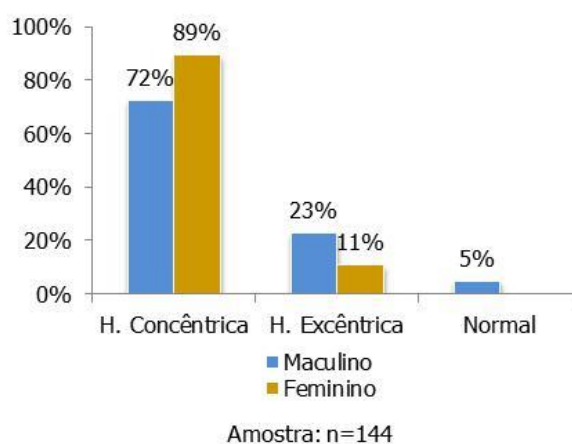
Verifica-se que a maioria dos doentes é do género feminino (58% do total) e que 81% tem mais de 65 anos (de entre os quais 62% são as mulheres). Estes doentes são predominantemente de ambulatório e já vinham com indicação clínica de estenose aórtica (13% com indicação de estenose aórtica de grau severo) à data da realização do ecocardiograma).

84% dos doentes encontrava-se em ritmo sinusal.

A análise das medições ecocardiográficas referidas nos relatórios evidenciou que o septo interventricular apresenta-se hipertrofiado em quase todos dos doentes (89%) e que a parede posterior se apresenta hipertrofiada em 79%.

82% dos doentes tem hipertrofia concêntrica, sobretudo no sexo feminino (89% versus 72%).

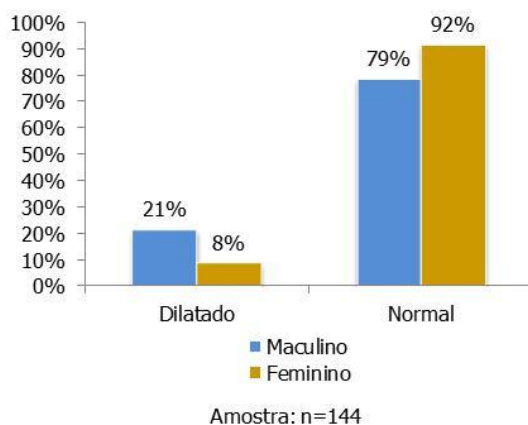
2.1- Tipo de Hipertrofia



Verifica-se ainda que o Ventrículo Esquerdo não está dilatado na grande maioria dos doentes (86%).

Quando comparada a dimensão telediastólica do ventrículo esquerdo relativamente ao género dos doentes, observa-se que nas mulheres há maior percentagem de Dilatação do VE (21% versus 8%).

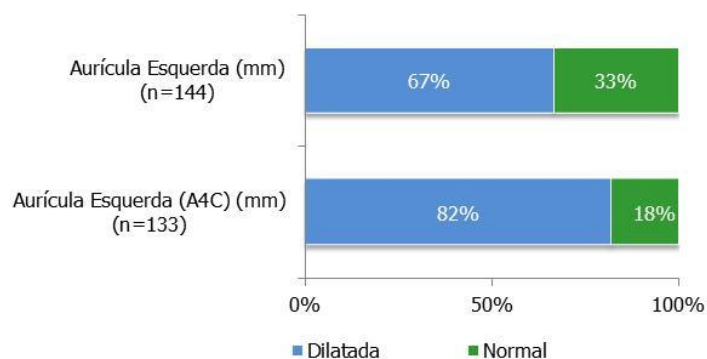
2.2- Dimensão Telediastólica do Ventrículo Esquerdo (mm)



A quase totalidade dos doentes (97%) apresenta raiz da aorta e aorta ascendente não dilatadas.

A aurícula esquerda encontra-se dilatada em 82% dos doentes pelas medições efectuadas em apical 4C. Não obstante, no plano paraesternal longitudinal identificou-se dilatação da AE em apenas 67% dos casos.

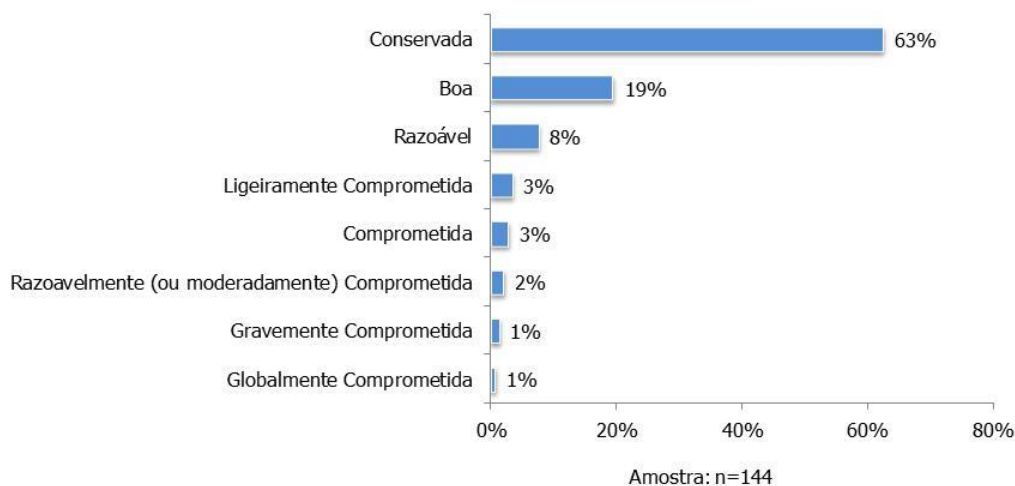
2.3- Aurícula Esquerda (mm) e Aurícula Esquerda (A4C) (mm)



A Aurícula Direita (A4C) (mm) tem dimensões dentro da normalidade em 2/3 dos doentes (66% do total).

Para cerca de 2/3 dos doentes, a função ventricular esquerda está conservada (63%) e 19% tem boa função.

2.4- Função Ventricular Esquerda

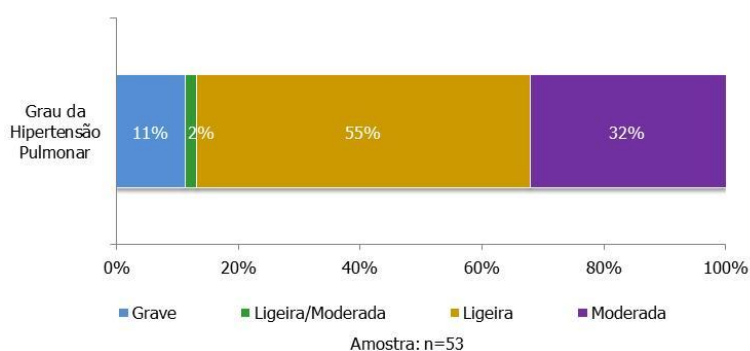


A quase totalidade dos doentes não apresentou alterações da contractilidade do VE (93%). Apenas 1% apresenta alterações da contractilidade na parede septal + parede inferior ou alterações na parede septal + parede posterior. 6% tem Hipocinésia Difusa.

Em apenas 6% dos doentes foi diagnosticado derrame pericárdico.

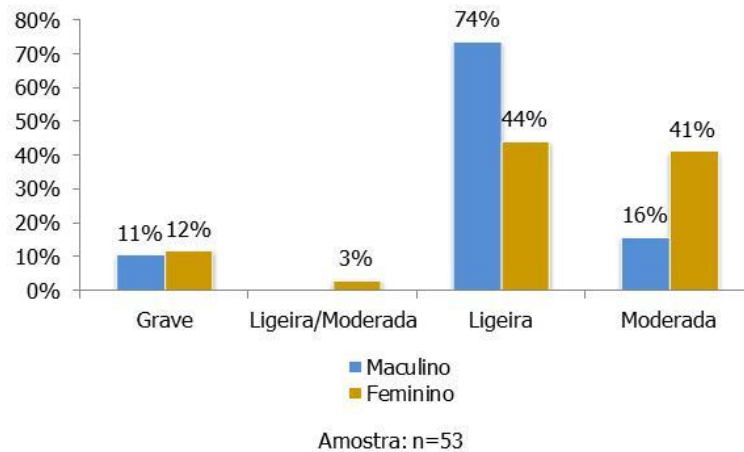
Foi estimada hipertensão pulmonar em 55% dos doentes, em que 32% deles tem hipertensão pulmonar de grau moderado.

2.5- Hipertensão Pulmonar



Verifica-se que nos homens prevalece sobretudo hipertensão pulmonar de grau ligeiro.

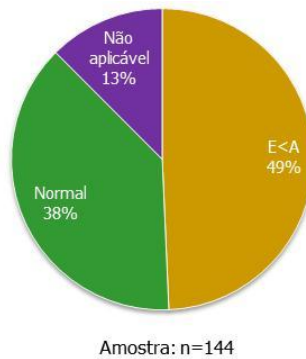
2.5.1- Grau da Hipertensão Pulmonar



Relativamente à Morfologia da Válvula Mitral, verifica-se que 69% dos doentes apresenta Calcificação do Anel e 18% Fibrose.

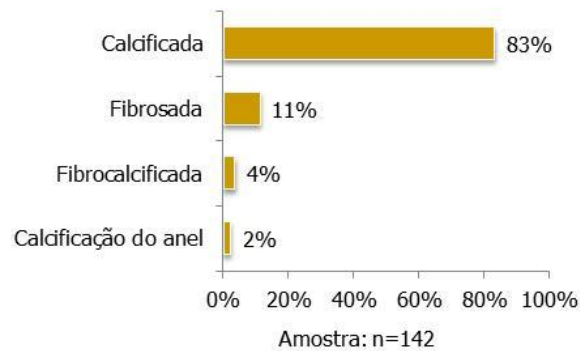
A análise do fluxo transmitral diz-nos que quase metade dos doentes (49%) tem fluxo sugestivo de disfunção diastólica do VE.

2.6- Fluxo Transmi-



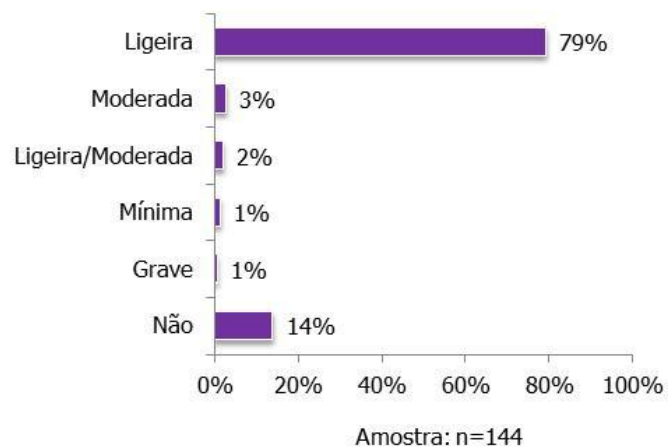
Através do gráfico abaixo constata-se que a grande maioria dos doentes tem a válvula aórtica Calcificada (83%) e 11% têm-na fibrosada.

2.7- Morfologia – Válvula AO



A estenose aórtica tem associada insuficiência Ao em 86% dos casos, mas é predominantemente de grau leve.

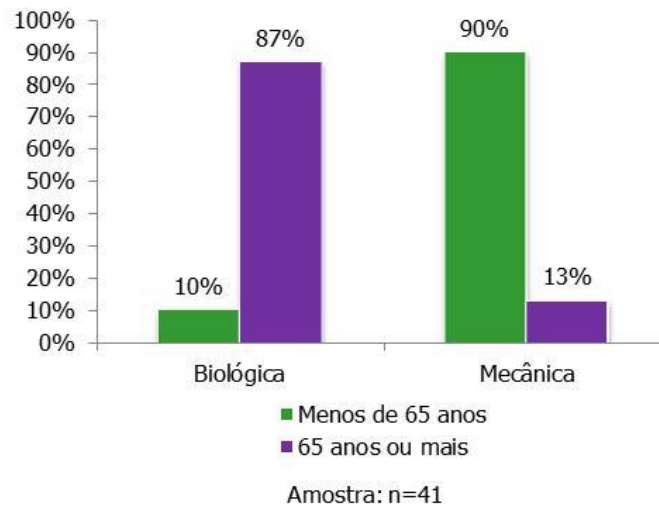
2.8- Insuficiência Aórtica



Apesar de a amostra ser reduzida (n=88), observa-se que a maioria dos doentes é “Sintomático(76%).

Observa-se ainda que a maioria (53%) já havia colocado prótese aórtica aquando da recolha de dados. Foram colocadas maioritariamente em 2010 (22%) e em 2011 (20%). Apesar da amostra ser pequena (n=41), existe uma tendência para quem tem menos de 65 anos ter prótese mecânica (90% versus 13%) e os doentes com 65 anos ou mais terem biológica (87% versus 10%).

2.9- Tipo de Prótese



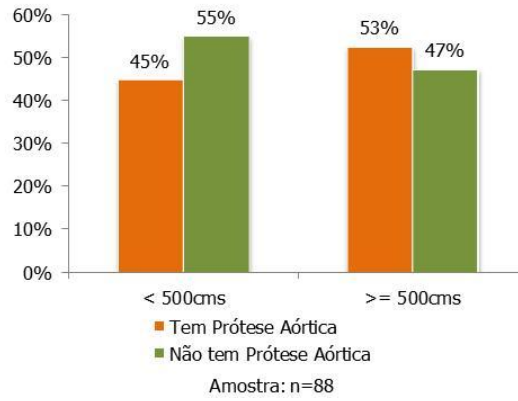
Da totalidade dos doentes, verifica-se que cerca de $\frac{1}{4}$ já havia falecido à data da recolha dos dados (24%).

Identificam-se diferenças estatisticamente significativas (nível de significância a 5%), em relação à média do gradiente médio aórtico, em que se registaram valores mais altos no sexo feminino (56.01 contra 51.18 mmHg).

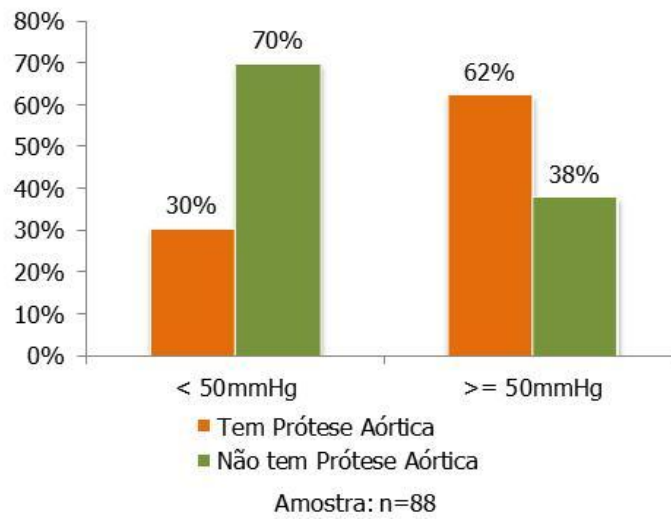
Da mesma forma, também se identificam diferenças estatisticamente significativas em relação à perturbação do relaxamento do ventrículo esquerdo e área da válvula aórtica (0.818 contra 0.679 cm²) dependendo da faixa etária, sendo que, doentes com idade \geq a 65 anos, apresenta em média mais perturbação do relaxamento do VE e maior dilatação auricular esquerda (vide anexo 4).

Constatou-se que existe uma tendência maior para haver substituição valvular naqueles doentes que tivessem velocidade máxima \geq 500 cm/s; gradiente médio \geq a 50 mmHg e área valvular aórtica \leq 0,7 cm².

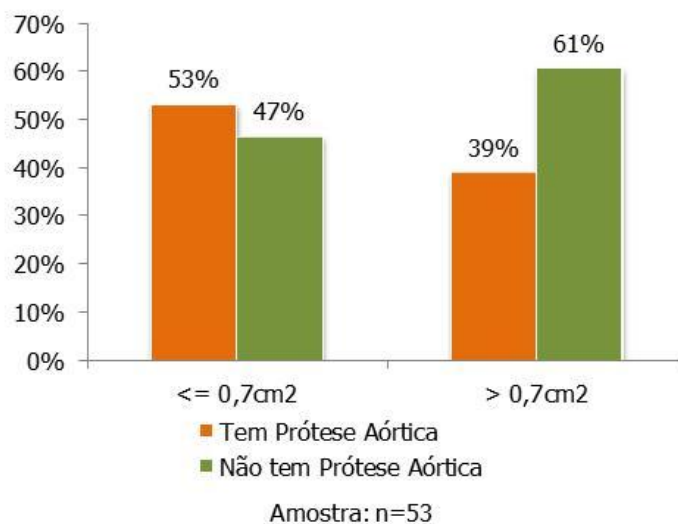
2.10- Velocidade Máxima Aórtica (cm/s) - categ



2.11- Gradiente médio Aórtico (mmHg) - categ

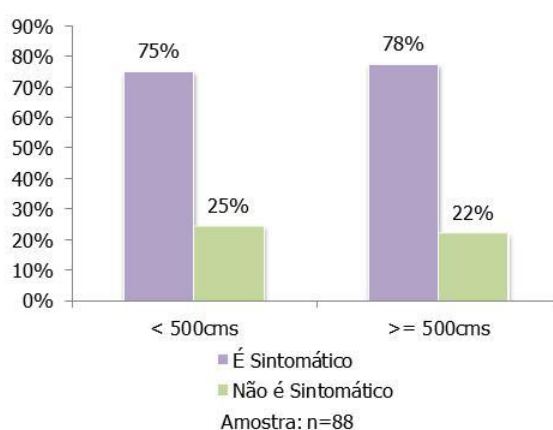


2.12- Área da Válvula Aórtica (cm²) - categ

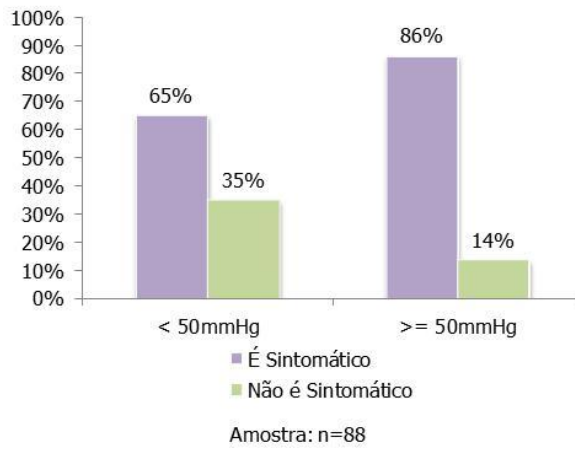


De igual modo, doentes com velocidade máxima ≥ 500 cm/s; gradiente médio \geq a 50 mmHg mostraram-se mais sintomáticos do que aqueles que exibiam valores mais baixos.

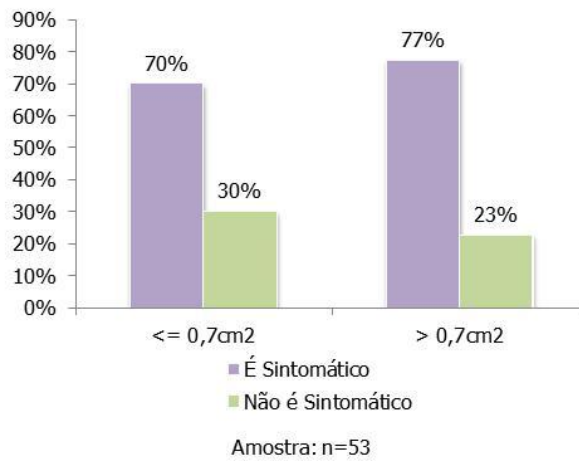
2.13- Velocidade Máxima Aórtica (cm/s) - categ



2.14- Gradiente médio Aórtico (mmHg) - categ

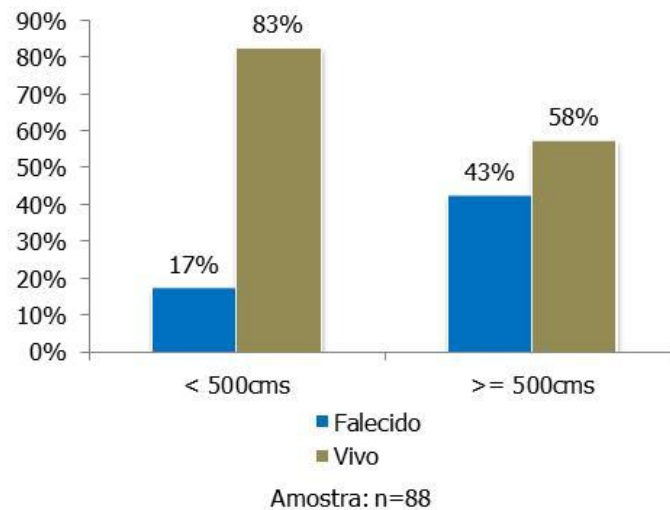


2.15- Área da Válvula Aórtica (cm²) - categ

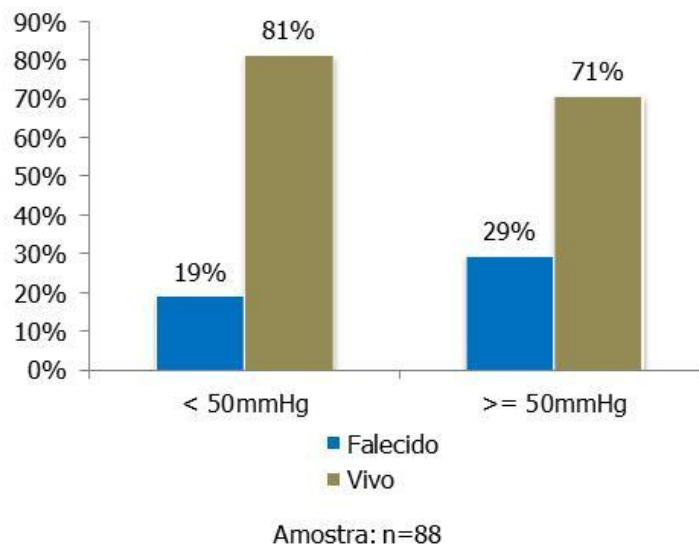


Existe maior percentagem de óbitos nos doentes com velocidade máxima ≥ 500 cm/s; gradiente médio ≥ 50 mmHg e área valvular aórtica $\leq 0,7$ cm² neste estudo.

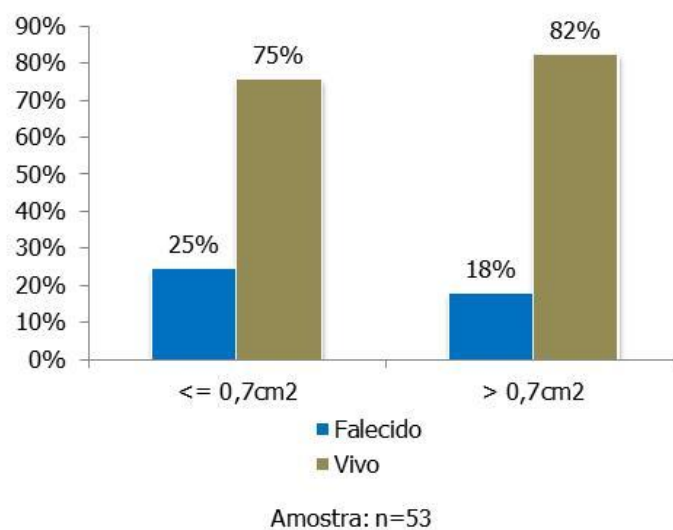
2.16- Velocidade Máxima Aórtica (cm/s) - categ



2.17- Gradiente médio Aórtico (mmHg) - categ



2.18- Área da Válvula Aórtica (cm²) - categ



Neste estudo foi ainda possível estabelecer associação estatisticamente significativa entre velocidades transvalvulares AO altas (≥ 500 cm/s) e a probabilidade de ocorrer morte; e gradiente médio AO \geq a 50 mmHg implicar sintomatologia e colocação de prótese mais cedo (vide anexo 5).

Discussão

A amostra do estudo é constituída por 144 doentes, cujos exames foram efectuados entre Outubro de 2005 e Maio de 2011, sendo que cerca de metade dos exames (49%) foram realizados nos 2 últimos anos (2010 e 2011).

Verifica-se que a maioria dos doentes é do género feminino (58% do total) e que 81% tem mais de 65 anos. Dado que a estenose AO degenerativa começa a evidenciar-se a partir dos 65 anos aproximadamente e que a obstrução significativa costuma surgir entre os 70 e os 85 anos (Otto, CM., 2009) era de esperar esta prevalência. No entanto, 20% dos doentes com idades abaixo dos 65 anos parecer ser uma percentagem ainda significativa e pode sugerir uma tendência a adquirirmos factores de risco ateroscleróticos cada vez mais novos.

Aquando da realização do ecocardiograma 79% dos doentes já vinha com indicação clínica de estenose aórtica e 13% com indicação de estenose aórtica de grau severo, ou seja eram exames de follow up, com vista a avaliar o grau de severidade da estenose ou para avaliação pré-cirúrgica.

Quando se analisou o septo interventricular, verificou-se que a quase totalidade dos doentes apresentava-o hipertrofiado (89%) e que a parede posterior se encontrava hipertrofiada para 79% dos doentes. Em 82% dos casos a hipertrofia era concêntrica com maior prevalência no sexo feminino (89% versus 72%). Estes dados estão em consonância com a literatura dado que o aumento na espessura da parede do VE permite a normalização do stress na parede (pós-carga) e, deste modo, a função contráctil é mantida com preservação da função ventricular esquerda e do débito cardíaco (Hess OM, et al., 1984); (Parolari A. et al., 2009).

Também está descrito que a existência de um grau de hipertrofia excessivo ou inapropriado é particularmente comum nos doentes idosos, especialmente nas mulheres (Maganti K. et al, 2010).

O estudo KORA/MONICA (Stritzke J, et al., 2009) concluiu que a doença valvular aórtica degenerativa foi um factor preditor de hipertrofia ventricular concêntrica, independentemente da idade, presença de hipertensão e peso corporal.

A aurícula esquerda encontrava-se dilatada em 82% dos doentes pelas medições efectuadas em apical 4C e no plano paraesternal longitudinal identificou-se dilatação da AE em apenas 67% dos casos. Esta realidade alerta-nos para a importância da necessidade da medição sempre em 4 câmaras da área auricular. Esta dilatação

deve-se aos efeitos secundários à estenose (devido a sobrecarga de pressão) que condicionam nas câmaras cardíacas respostas específicas. No caso do ventrículo com hipertrofia, e no caso da aurícula com dilatação (Otto CM et al, 2009).

Verificou-se ainda que o ventrículo esquerdo não estava dilatado na grande maioria dos doentes (86%), e que nas mulheres há maior percentagem de Dilatação do VE (21% versus 8%). A não dilatação do VE vai de encontro a outros estudos pois à medida que a obstrução valvular progride, a sobrecarga crónica de pressão resulta, tipicamente, na hipertrofia concêntrica do VE, com aumento da espessura da parede e cavidade ventricular de dimensão preservada.

A análise dos relatórios ecocardiográficos revelou que quase a totalidade dos doentes não apresentou alterações da contractilidade do VE (92%); para cerca de 2/3 dos doentes, a função ventricular esquerda estava conservada (63%) e 19% tinha boa função. 6% apresentou hipocinésia difusa. No entanto, sabe-se que a massa muscular hipertrofiada do VE, o aumento da pressão sistólica e o prolongamento da ejeção, elevam o consumo de oxigénio pelo miocárdio. O aumento da pressão na parede do VE e o encurtamento da diástole, comprometem o fluxo coronário, conduzindo a um desequilíbrio entre o fornecimento e as necessidades de oxigénio (Gould KL, Carabello BA. (2003). A perfusão do miocárdio está também comprometida pela diminuição relativa na densidade do número de capilares em relação ao aumento da massa muscular. Esta sub-perfusão pode ser responsável pelo desenvolvimento de isquémia do subendocárdio.

A análise do fluxo transmitral diz-nos que quase metade dos doentes (49%) tinha fluxo sugestivo de disfunção diastólica do VE.

55% dos doentes apresentou hipertensão pulmonar e destes, 32% é de grau moderado. Os homens apresentaram hipertensão pulmonar predominantemente de grau ligeiro (74% versus 44%) enquanto que nas mulheres prevaleceu a hipertensão pulmonar de grau moderado (41% versus 16%).

Sabe-se que a hipertensão pulmonar ligeira está presente em cerca de 1/3 dos adultos com EA devido à elevação da pressão diastólica final e que a hipertensão pulmonar mais severa ocorre em 15% dos doentes com EA o que pode ser sinal de mau prognóstico (Solomon,S.D.,2007).

A grande maioria dos doentes tem a válvula aórtica Calcificada (83%) o que é compreensível pois é característica desta patologia em questão e correlaciona-se com o grau de EA.

Quando se analisa a Insuficiência Aórtica, verifica-se que esta é de grau ligeiro em 79% da totalidade dos doentes do estudo. Frequentemente doentes com EA apresentam também insuficiência aórtica e este facto deve ter-se em conta no caso de se considerar intervenção cirúrgica (Solomon, S.D., 2007).

Apesar de a amostra ser reduzida (n=88), observa-se que a maioria dos doentes é sintomático (76%). Em alguns estudos, cerca de 30% dos doentes assintomáticos desenvolve sintomas (angina, insuficiência cardíaca, síncope) dentro de 2 anos após o diagnóstico (Otto CM. (2006) ; (Dal-Bianco JP et al, 2008).

Tendo em conta a reduzida amostra de dados (n=88), observou-se que destes, a maioria (53%) já tinha colocado prótese aórtica aquando da recolha de dados para este estudo. Esta situação era espectável, porque os doentes que não são submetidos a uma intervenção cirúrgica atempada, sofrem hospitalizações frequentes por angina e descompensação da insuficiência cardíaca (Bouma BJ, et al., 1999).

Observou-se ainda a tendência para quem tem menos de 65 anos ter prótese mecânica (90% versus 13%) e os doentes com 65 anos ou mais terem biológica (87% versus 10%). Isto está de acordo com as *guidelines* e prende-se com a longevidade da válvula.

Da totalidade dos doentes que entraram neste estudo, cerca de ¼ já faleceu (24%).

Alguns estudos demonstram que os doentes do sexo masculino com EA estabelecida têm um maior risco de progressão da doença e de mortalidade pós-cirúrgica (Aronow WS, et al., 2001); (Bahler RC, et al., 1999); (Briand M, et al., 2006).

Observou-se que existe uma tendência maior para haver substituição valvular naqueles doentes que tivessem velocidade máxima ≥ 500 cm/s; gradiente médio \geq a 50 mmHg e área valvular aórtica $\leq 0,7$ cm². O estudo de Otto CM, Pearlman A.S. (1988) também comprovou que 100% dos doentes procederam à substituição valvular quando atingiram estes valores diagnósticos.

Da mesma forma, doentes com velocidade máxima ≥ 500 cm/s; gradiente médio \geq a 50 mmHg mostraram-se mais sintomáticos do que aqueles que exibiam valores mais baixos.

Existe maior percentagem de óbitos nos doentes com velocidade máxima ≥ 500 cm/s; gradiente médio \geq a 50 mmHg e área valvular aórtica $\leq 0,7$ cm² neste estudo.

Neste estudo foi ainda possível estabelecer associação estatisticamente significativa entre velocidades transvalvulares AO altas (≥ 500 cm/s) e a probabilidade de ocorrer morte; e gradiente médio AO \geq a 50 mmHg implicar sintomatologia e colocação de prótese mais cedo (ver anexo 5).

Conclusões Finais

Este estudo estudo (n=144 indivíduos), permitiu traçar um perfil ecocardiográfico de doentes com estenose aórtica severa. Observou-se que estes doentes têm a válvula aórtica calcificada, desenvolvem hipertrofia concêntrica, não apresentam dilatação do VE, mas sofrem de dilatação auricular esquerda.

Adquirem hipertensão pulmonar (frequentemente de grau moderado), parecem manter razoável função sistólica mas apresentam disfunção diastólica.

Velocidade máxima aórtica ≥ 500 cm/s e gradiente médio ≥ 50 mmHg são preditores de mau prognóstico.

Considerações finais

O facto de a recolha de dados relativamente à sintomatologia dos doentes; colocação da prótese valvular e óbitos ter sido efectuada na sua maior parte por contacto telefónico com o paciente (ou familiar) delimitou a amostra porque não foi possível ter o contacto actual de certos doentes ou não foi possível o contacto de nenhuma outra forma.

Por outro lado, como o cálculo da área valvular aórtica não constava em todos os relatórios (sobretudo nos mais antigos), por um lado delimitou a amostra e por outro exigiu que a selecção de doentes fosse feita por avaliação do gradiente médio.

Dado que estes doentes apresentam uma grande probabilidade de iniciarem sintomatologia severa e dado que têm pior prognóstico, com alta taxa de eventos e risco de rápida deterioração funcional (Rosenhek R, et al., 2010) teria sido importante estudar a taxa de eventos que ocorreram entre o diagnóstico e a substituição valvular, bem como o tempo que decorreu entre o diagnóstico de estenose severa com critérios de substituição valvular e a cirurgia propriamente dita.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adami S, Braga V, Guidi G, et al. (2000) Chronic intravenous aminobisphosphonate therapy increases high-density lipoprotein cholesterol and decreases low-density lipoprotein cholesterol. *J Bone Miner Res* 15:599–604.
- Aikawa E, Nahrendorf M, Figueiredo JL, et al. (2007) Osteogenesis associates with inflammation in early-stage atherosclerosis evaluated by molecular imaging in vivo. *Circulation* 116:2841–2850.
- Akat K, Borggreffe M, Kaden JJ. (2003) Aortic valve calcification: basic science to clinical practice. *Heart* 95:616-623.
- Antonini-Canterin F, Hirsu M, Popescu BA, et al. (2008) Stage-related effect of statin treatment on the progression of aortic valve sclerosis and stenosis. *Am J Cardiol* 102:738–742.
- Archer SL, Chesler E. (1999). Diagnosis of valve disease in the elderly. In: Chesler E (ed). *Clinical Cardiology in the Elderly*. 2nd ed. New York: Futura;:215-52.
- Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Goldman ME. (2001) Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons. *Am J Cardiol*. 88: 693–695
- Aronow WS, Ahn C, Shiran J, Kronzon I. (1998) Comparison of frequency of new coronary events in older persons with mild, moderate, and severe valvular aortic stenosis with those without aortic stenosis. *Am J Cardiol* 81:647-9
- Atkins GB, Jain MK. (2007) Role of Kruppel-like transcription factors in endothelial biology. *Circ Res* 100:1686-1695.
- Ayodeji Adegunsoye, M.D., Mallika Mundkur, M.D., Navin C. Nanda, M.D., and Fadi G. Hage, M.D. (2011). Echocardiographic Evaluation of Calcific Aortic Stenosis in the Older Adult. In *Echocardiography*. 1540-8175.
- Barleon B, Sozzani S, Zhou D, et al. (1996) Migration of human monocytes in response to vascular endothelial growth factor (VEGF) is mediated via the VEGF receptor flt-1. *Blood* 87:3336–43.
- Bellamy MF, Pellikka PA, Klarich KW, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. (2002) Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in community. *J Am Coll Cardiol*. 40: 1731–1734.
- Ben-Av P, Crofford LJ, Wilder RL, et al. (1995) Induction of vascular endothelial growth factor expression in synovial fibroblasts by prostaglandin E and interleukin-1: a potential mechanism for inflammatory angiogenesis. *FEBS Lett* 372:83–7.
- Bergler-Klein J, Mundigler G, Pibarot P, Burwash IG, Dumesnil JG, Blais C, Fuchs C, Mohty D, Beanlands RS, Hachicha Z, Walter-Publig N, Rader F, Baumgartner H. (2007) B-type natriuretic peptide in low-flow, low-gradient aortic stenosis: relationship to hemo-

- dynamics and clinical outcome: results from the Multicenter Truly or Pseudo-Severe Aortic Stenosis (TOPAS) study. *Circulation*. 22:2848-55.
- Bonow RO, Carabello B, DeLeon AC, et al. (1998). ACC/ AHA Guidelines for the Management of Patients with Valvular Diseases. Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J AM Coll Cardiol*;32:1486-588.
 - Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS; 2006 Writing Committee Members; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force. (2008) 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*.15:e 523-661.
 - Bouma BJ, van den Brink RBA, van der Meulen JHP et al. (1999) To operate or not elderly patients with aortic stenosis: the decision and its consequences. *Heart* 82:143–8.
 - Bozbas H, Yildirim A, Atar 1, et al. (2007) Effects of serum levels of novel atherosclerotic risk factors on aortic valve calcification. *J Heart Valve Dis* 16:387-93
 - Branch KR, O'Brien KD, Otto CM. (2002) Aortic valve sclerosis as a marker of active atherosclerosis. *Curr Cardiol Rep* 4:111.
 - Braunwald E. (2001).Valvular heart disease. In: Braunwald E (ed). *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders;:1643-750.
 - Bratos-Perez MA, Sanchez PL, Garcia de Cruz S, Villacorta E, Palacios IF, Fernandez-Fernandez JM, Di Stefano S, Orduna-Domingo A, Carrascal Y, Mota P, Martin-Luengo C, Bermejo J, San Roman JA, Rodriguez-Torres A, Fernandez-Aviles F. (2008) Association between self-replicating calcifying nanoparticles and aortic stenosis: a possible link to valve calcification. *Eur Heart J* 29:371-6.
 - Butany J, Collins MJ, Demellawy DE, et al. (2005) Morphological and clinical findings in 247 surgically excised native aortic valves. *Can J Cardiol* 21:747–55.
 - Carabello BA, Paulus WJ. (2009) Aortic stenosis. *Lancet* 373:956-966.
 - Chalajour F, Treede H, Ebrahimnejad A, et al. (2004) Angiogenic activation of valvular endothelial cells in aortic valve stenosis. *Exp Cell Res* 298:455–64.
 - Chambers J, Das P. (2001) Exercise testing in aortic stenosis. *Heart* 86:361–2.
 - Chang E, Harley CB.(1995) Telomere length and replicative aging in human vascular tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:11190-11194.
 - Charest A, Pepin A, Shetty R, et al. (2006) Distribution of SPARC during neovascularisation of degenerative aortic stenosis. *Heart* 92:1844–9.

- Chirkov YY, Mishra K, Chandv S, et al. (2006) Loss of aiui-aggregatory effects of aortic valve tissue in patients with aortic stenosis. *J Fleart Valve Dis* 15:28-33
- Cioffi, G, Faggiano, P.; Vizzardi, et al. (2011). Prognostic effect of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart* 97: 301-307.
- Clauss M, Gerlach M, Gerlach H, et al. (1990) Vascular permeability factor: a tumor-derived polypeptide that induces endothelial cell and monocyte procoagulant activity, and promotes monocyte migration. *J Exp Med* 172:1535–45.
- Corrado A, Santoro N, Cantatore FP. (2007) Extra-skeletal effects of bisphosphonates. *Joint Bone Spine* 74:32–38.
- Clauss M, Weich H, Breier G, et al. (1996)The vascular endothelial growth factor receptor FLT-1 mediates biological activities: implications for a functional role of placenta growth factor in monocyte activation and chemotaxis. *J Biol Chem* 271:17629–34.
- Currie PJ, Seward JB, Reeder GS, et al. (1985). Continuous-wave Doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis: a simultaneous Doppler-catheter correlative study in 100 adult patients. *Circulation*; 71:1162–1169.
- Dal-Bianco JP, Khandheria BK, Mookadam F, Gentile F, Sengupta PP. (2008) Management of asymptomatic severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 16:1279-92.
- Dalsgaard M, Kjaergaard J, Pecini R, Iversen KK, Kober L, Moller JE, Grande P, Clemmensen P, Hassager C. (2010) Predictors of exercise capacity and symptoms in severe aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr*.
- Davies PF, Remuzzi A, Gordon EJ, Dewey CFJr, Gimbrone MAJr.(1986) Turbulent fluid shear stress induces vascular endothelial cell turnover in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 83:2114-2117.
- Davies PF, Passerini AG, Simmons CA.(2004) Aortic valve: turning over a new leaf(let) in endothelial phenotypic heterogeneity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:1331-1333.
- Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ.(2007) Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 115:1285-1295.
- deFilippi CR, Willett DL, Brickner ME, et al. (1995). Usefulness of dobutamina echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. *Am J Cardiol*;75:191–194.
- Dimmeler S, Zeiher AM. (2004) Vascular repair by circulating endothelial progenitor cells: the missing link in atherosclerosis? *J Mol Med* 82:671-677.
- Edep ME, Shirani J, Wolf P, Brown DL. (2000) Matrix metalloproteinase expression in nonrheumatic aortic stenosis. *Cardiovasc Pathol* 9:281-6.
- Elmariah S, O'Brien KD, Budoff MJ, et al.(2009) The relationship of bisphosphonate use to the prevalence of aortic valve calcification in women. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [abstract 1001–299]. *J Am Coll Cardiol* 53:A461.
- Elmariah S, Mohler ER 3rd. (2010) The Pathogenesis and treatment of the valvulopathy of aortic stenosis: Beyond the SEAS. *Curr Cardiol Rep* 2:125-32.

- Ennezat PV, Marechaux S, Lung B, Chauvel C, LeJemtel TH, Pibarot P. (2009) Exercise testing and exercise stress echocardiography in asymptomatic aortic valve stenosis. *Heart* 95:877-884.
- Faggiano P, Aurigemma GP, Rusconi C, Gaasch WH. (1996) Progression of valvular aortic stenosis in adults: literature review and clinical implications. *Am Heart J.* 132: 408–17.
- Farmer JA. (2000) Pleiotropic effects of statins. *Curr Atheroscler Rep.* 2: 208–217
- Feigenbaum H., Armstrong W. F., Ryan T. (2007). *Ecocardiografia* (6^aed.) Rio de Janeiro. Guanabara Koogan.(pp. 255-286).
- Freeman RV, Otto CM. (2005) Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 111:3316–3326.
- Feuchtner GM, Müller S, Grander W, Alber HF, Bartel T, Friedrich GJ, Reinthaler M, Pachinger O, zur Nedden D, Dichtl W. (2006) Aortic valve calcification as quantified with multislice computed tomography predicts short-term clinical outcome in patients with asymptomatic aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* 4:494-8.
- Fuster,V.Alexander, R.W, O`Rouke, R.A, Roberts, R., Prystowsky, E.N &Nash, I. (2003). *Hurst`s the heart*, 11th ed, MacGraw Hills.
- Gaasch WH. (1994) Diagnosis and treatment of heart failure based on left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *JAMA.* 271: 1276–80
- Goldberg SH, Elmariah S, Miller MA, Fuster V. (2007) Insights into degenerative aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 50:1205–1213.
- Gould KL, Carabello BA. (2003) Why angina in aortic stenosis with normal coronary arteriograms? *Circulation* 107:3121.
- Hachicha Z, Dumesnil JG, Pibarot P. (2009) Usefulness of the valvuloarterial impedance to predict adverse outcome in asymptomatic aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 11:1003-11.
- Helske S, Lindstedt KA, Laine M, et al. (2004) Induction of local angiotensin II-producing systems in stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 44:1859–66.
- Helske S, Oksjoki R, Lindstedt KA, Lommi J, Turto H, Werkkala K, et al. (2008) Complement system is activated in stenotic aortic valves. *Atherosclerosis.* 196:190-200.
- Hess OM, Ritter M, Schneider J, Grimm J, Turina M e Krayenbuehl HP (1984) Diastolic stiffness and myocardial structure in aortic valve disease before and after valve replacement, *Circulation* 69:855–865
- Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, Finkel T.(2003) Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 348:593-600.
- Hinchman DA, Otto CM. (1999). Valvular disease in the elderly. *Cardiol Clin*;17(1):137-58.

- Iida M, Yamamoto M, Yamazaki M, Sawaguchi M, Honjo H, Kodama I, Kamiya K. (2008) Association of aortic valve sclerosis with thrombin generation in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 22:781-7.
- Lung B, Baron G, Butchart EG, et al. (2003) A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 24:1231-43.
- Jones PL, Jones FS. (2000) Tenascin-C in development and disease: gene regulation and cell function. *Matrix Biol* 2000;19:581-96.
- Kaden JJ, Freyer S, Weisser G, et al. (2002) Correlation of degree of aortic valve stenosis by Doppler echocardiogram to quantity of calcium in the valve by electron beam tomography. *Am J Cardiol* 90:554-7
- Kaden JJ, Dempfle CE, Grobholz R, Tran HT, Kilic R, Sarikoc A, Brueckmann M, Vahl C, Hagl S, Haase KK, Borggrefe M. (2003) Interleukin-1 beta promotes matrix metalloproteinase expression and cell proliferation in calcific aortic valve stenosis. *Atherosclerosis* 170:205-11.
- Kaden JJ, Dempfle CE, Grobholz R, et al. (2005) Inflammatory regulation of extracellular matrix remodeling in calcific aortic valve stenosis. *Cardiovasc Pathol* 14(2):80-7.
- Kaden JJ, Reinohl JO, Blesch B, et al. (2007) Systemic and local levels of fetuin-A in calcific aortic valve stenosis. *Int J Mol Med* 20:193-7.
- Kadem L, Dumesnil JG, Rieu R, et al. (2005) Impact of systemic hypertension on the assessment of aortic stenosis. *Heart* 91:354.
- Koos R, Kuhl HP, Muhlenbruch G, et al. (2006) Prevalence and clinical importance of aortic valve calcification detected incidentally on CT scans: comparison with echocardiography. *Radiology* 241:76-82
- Koos R, Mahnken AH, Sinha AM, et al. (2004) Aortic valve calcification as a marker for aortic stenosis severity: assessment on 16-MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 183:1813-8
- Liberman M, Bassi E, Martinatti MK, Lario FC, Wosniak Jr J, Pomerantzeff PM, Laurindo FR. (2008) Oxidant generation predominates around calcifying foci and enhances progression of aortic valve calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:463-70.
- Libby, P (2008) Valvular Heart Disease. In: Braunwald's – Heart Disease (8th ed), pp1625-1632. Philadelphia:Saunders Elsevier.
- Lim P, Monin JL, Monchi M, Garot J, Pasquet A, Hittinger L, Vanoverschelde JL, Carayon A, Gueret. (2004) Predictors of outcome in patients with severe aortic stenosis and normal left ventricular function: role of B-type natriuretic peptide. *Eur Heart J*. 22:2048-53.
- Lindroos M, Kupari M, Heikkila J, Tilvis R (1993) Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol*. 21:1220 - 5.

- Maganti K, Rigolin VH, Sarano ME, Bonow RO. (2010) Valvular heart disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc.* 85(5):483-500.
- Maher ER, Young G, Smyth-Walsh B, Pugh S, Curtis JR. (1987) Aortic and mitral valve calcification in patients with end-stage renal disease. *Lancet* 2:875-7.
- Massberg S, Vogt F, Dickfeld T, et al. (2003) Activated platelets trigger an inflammatory response and enhance migration of aortic smooth muscle cells. *Thromb Res* 0:187-94
- Matsumoto Y, Adams V, Walther C, Kleinecke C, Brugger P, Linke A, Walther T, Mohr FW, Schuler G. (2009) Reduced number and function of endothelial progenitor cells in patients with aortic valve stenosis: a novel concept for valvular endothelial cell repair. *Eur Heart J.* 3:346-55.
- Mazzone A, Epistolato MC, De Caterina R, Storti S, Vittorini S, Sbrana S, Gianetti J, Bevilacqua S, Glauber M, Biagini A, Tanganelli P.(2004) Neoangiogenesis, T-lymphocyte infiltration, and heat shock protein-60 are biological hallmarks of an immunomediated inflammatory process in end-stage calcified aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol* 43:1670-1676.
- McFalls EO, Archer SL. (1990) Rapid progression of aortic stenosis and secondary hyperparathyroidism. *Am Heart J* 120:206-8.
- Miller JD, Chu Y, Brooks RM, Richenbacher WE, Pena-Silva R, Heistad DD. (2008) Dysregulation of antioxidant mechanisms contributes to increased oxidative stress in calcific aortic valvular stenosis in humans. *J Am Coll Cardiol* 52:843—50.
- Miller JD, Weiss RM, Serrano KM, et al. (2009) Lowering plasma cholesterol levels halts progression of aortic valve disease in mice. *Circulation* 119:2693–2701.
- Minamino T, Miyauchi H, Yoshida T, Ishida Y, Yoshida H, Komuro I. (2002) Endothelial cell senescence in human atherosclerosis: role of telomere in endothelial dysfunction. *Circulation* 105:1541-1544.
- Mirzaie M, Meyer T, Schwarz P, Loffi S, Rastan A, Schondube F. (2002) Ultrastructural alterations in acquired aortic and mitral valve disease as revealed by scanning and transmission electron microscopical investigations. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 8:24-30.
- Mohler ER III, Adam LP, McClelland P, Graham L, Hathaway DR. (1997) Detection of osteopontin in calcified human aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:547–552.
- Mohler ER III, Gannon F, Reynolds C, et al. (2001) Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 103:1522–8.
- Mohty D, Pibarot P, Despres JP, et al. (2009) Age-related differences in the pathogenesis of calcific aortic stenosis: the potential role of resistin. *Int J Cardiol.*
- Monin JL, Lancellotti P, Monchi M, Lim P, Weiss E, Piérard L, Guéret P. (2009) Risk score for predicting outcome in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Circulation* 1:69-75.

- Morishima A, Marui A, Shimamoto T, Saji Y, Tambara K, Nishina T, Komeda M. (2007) Successful aortic valve replacement for Heyde syndrome with confirmed hematologic recovery. *Ann Thorac Surg* 83:287-8.
- Mulholland DL, Gotlieb AI. (1996) Cell biology of valvular interstitial cells. *Can J Cardiol* 12:231–6.
- Nassimiha D, Aronow WS, Ahn C, Goldman ME. (2001) Association of coronary risk factors with progression of valvular aortic stenosis in older persons. *Am J Cardiol* 87:1313-4.
- Nihoyannopoulos, P., Kisslo, J. (2009). *Echocardiography*. Springer. New York. PP117-134; 603-618.
- Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, Lauer MS, Sprecher DL, Griffin BP. (2001) Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation*. 104: 2205–2209.
- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. (2006) Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 368:1005–11.
- O'Brien KD. (2006) Pathogenesis of calcific aortic valve disease: a disease process comes of age (and a good deal more). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:1721–1728.
- O'Brien KD, Kuusisto J, Reichenbach DD, Ferguson M, Giachelli C, Alpers CE, Otto CM. (1995) Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions [comment]. *Circulation*. 92:2163–2168.
- O'Brien KD, Probstfield JL, Caulfield MT, Nasir K, Takasu J, Shavelle DM, et al. (2005) Angiotensin-converting enzyme inhibitors and change in aortic valve calcium. *Arch Intern Med*. 165:858-62.
- Oh, Jae K; Seward James B.; Tajik, Jamil (2006), *the Echo Manual*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Oh JK, Taliencio CP, Holmes DR, Jr, et al. (1988). Prediction of the severity of aortic stenosis by Doppler aortic valve area determination: prospective Doppler-catheterization correlation in 100 patients. *J Am Coll Cardiol*;11:1227–1234.
- Olsen MH, Wachtell K, Bella JN, Gerds E, Palmieri V, Nieminen MS, Dahlöf B, Ibsen H, Devereux RB. (2005) Aortic valve sclerosis relates to cardiovascular events in patients with hypertension (a LIFE substudy). *Am J Cardiol* 95:132-136.
- Olsson M, Dalsgaard CJ, Haegerstrand A, et al. (1994) Accumulation of T lymphocytes and expression of interleukin-2 receptors in nonrheumatic stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 23:1162–70
- Otto, CM. (2007). *The Practice of Clinical Echocardiography*. Seattle. W.B. Saunders Company. PP: 165-172.
- Otto CM. (2006) Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention. *J Am Coll Cardiol*. 11:2141-51.
- Otto CM, Munt BI, Legget ME, et al. (1997). Correlation between physical examination findings and Doppler echocardiography in adults with aortic stenosis. *Circulation*;96:157-60.

- Otto, CM. (2009). *Textbook of Clinical Echocardiography*. Elsevier Saunders. PP: 277-295.
- Otto, CM., Pearlman, A.S., Comess, K.A., et al (1986). Determination of the stenotic aortic valve area in adults using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 7:509-517.
- Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. (1999) Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 341: 142– 147.
- Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. (1999) Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 341: 142– 147.
- Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Schwaegler RG. (1997) Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* 95: 2262–2270.
- Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM e O'Brien KD (1994) Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis: histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 90:844–853.
- Otto, CM. ,(2004). *Valvular heart disease*, 2nd ed. Philadelphia. WB Sanders.
- Owens DS, Katz R, Johnson E, Shavelle DM, Probstfield JL, Takasu J, Crouse JR, Carr JJ, Kronmal R, Budoff MJ, O'Brien KD.(2008) Interaction of age with lipoproteins as predictors of aortic valve calcification in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arch Intern Med* 168:1200-1207.
- Palta S, pai AM, Gill K, el al. (2000) New insights into the progression of aortic stenosis: implications for secondary prevention. *Circulation* 101:2497.
- Passik CS, Ackermann DM, Pluth JR, Edwards WD. Temporal changes in the causes of aortic stenosis: a surgical pathologic study of 646 cases. *Mayo Clin Proc* 1987;62:119–123.)
- Pareti FI, Lattuada A, Bressi C, Zanobini M, Sala A, Steffan A, Ruggeri ZM. (2000) Proteolysis of von Willebrand factor and shear stress-induced platelet aggregation in patients with aortic valve stenosis. *Circulation* 102:1290
- Parolari A, Loardi C, Mussoni L et al. (2009) Nonrheumatic calcific aortic stenosis : an overview from basic science to pharmacological prevention. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 35:493-504.
- Pellikka PA. Sarano MB. Nishimura RA. et al. (2005) Outcome of 222 adults with asymptomatic hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation* 111(24):3290-3295.

- Perin, M.A; Brito, F.; Almeida B.; Pereira, M.; Abizaid, A.; Tarasoutchi, F; Grube, E. (2009). Substituição valvar aórtica percutânea para o tratamento da estenose aórtica. Experiência inicial. Arq. Bras. Cardiol. vol.93 no.3.
- Piérard L A, Lancellotti P. (2007) Stress testing in valve disease, Heart 93:766–772
- Pohle K, Otte M, Maffert R, et al. (2004) Association of cardiovascular risk factors to aortic valve calcification as quantified by electron beam computed tomography. Mayo Clin Proc 79:1242-6
- Pohle K, Maffert R, Ropers D, Moshage W, Stilianakis N, Daniel WG, et al. (2001) Progression of aortic valve calcification: association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors. Circulation. 104:1927-32.
- Poon M, Badimon JJ, Fuster V. (2002) Overcoming restenosis with sirolimus: from alphabet soup to clinical reality. Lancet 359:619–622.
- Puskas, John (2011). Prospective Randomized On-X Anticoagulation Clinical Trial (PROACT). Medical Carbon Research Institute, LLC. Emory University.
- Rafique AM, Biner S, Ray I, Forrester JS, Tolstrup K, Siegel RJ. (2009) Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. Am J Cardiol. 7:972-7.
- Rajamannan NM. (2009) Calcific aortic stenosis: lessons learned from experimental and clinical studies. Arterioscler Thromb Vasc Biol 29:162–168.
- Rajamannan NM, Subramaniam M, Rickard D, Stock SR, Donovan J, Springett M, Orszulak T, Fullerton DA, Tajik AJ, Bonow RO, Spelsberg T. (2003) Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. Circulation. 107:2181–2184.
- Rajamannan NM e Otto CM (2004) Targeted therapy to prevent progression of calcific aortic stenosis, Circulation 110:1180–1182.
- Rajappan K, Rimoldi OE, Dutka DP, et al. (2002) Mechanisms of coronary microcirculatory dysfunction in patients with aortic stenosis and angiographically normal coronary arteries. Circulation 105:470.
- Rosengart T K, Feldman T, Borger M A, Vassiliades T A Jr, Gillinov A M, Hoercher K J, Vahanian A, Bonow R O, O'Neill W. (2008) Percutaneous and minimally invasive valve procedures: a scientific statement from the American Heart Association, Circulation 117:1750–1767.
- Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, Bergler-Klein J, Grimm M, Gabriel H, Maurer G. (2010) Natural history of very severe aortic stenosis. Circulation 121(1):151-6.
- Rosenhek R, Rader H Loho N, et al. (2004) Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. Circulation 2004; 110:1291-5
- Rosenhek R, Rader H Loho N, et al. (2004) Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. Circulation 2004; 110:1291-5
- Rosenhek R, Klaar U, Schemper M, et al. (2004) Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. Eur Heart j 25:199-205.

- Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, Maurer G, Baumgartner H.(2000) Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 343:611-617.
- Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. (2008) Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 359:1343–1356.
- Ryding, Alisdair (2007). *Essential Echocardiography*. Elsevier Health Sciences.
- Sanchez, P. L.; Mazzone, A. (2006). C-reactive protein in degenerative aortic valve stenosis. *Cardiovascular Ultrasound*, 4:24
- Satta J, Melkko J, Pollanen R. (2002) Progression of human aortic valve stenosis is associated with tenascin-C expression. *J Am Coll Cardiol* 39(1):96–101.
- Sawhney N, Hassakhani A, Greenberg B. (2003). Calcific aortic stenosis in the elderly: a brief overview. *Am J Geriatr Cardiol*;12(3):178-82.
- Schaff, Hartzell V. (June 2, 2011). Transcatheter Aortic-valve Implantation – At What Price?. *N Engl J Med* 364: 2256–2258.
- Schafer C, Heiss A, Schwarz A, et al. (2003) The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 112:357–66.
- Schoen FJ, Levy RJ (1999) Founder's Award, 25th Annual Meeting of the Society for Biomaterials, perspectives. Providence, RI, April 28–May 2, 1999. Tissue heart valves: current challenges and future research perspectives. *J Biomed Mater Res*. 47:439 65.
- Schulman SP. (1999). Cardiovascular Consequences of Aging Process. *Cardiology Clinics*;17(1)35-49.
- Shantsila E, Watson T, Lip GY.(2007) Endothelial progenitor cells in cardiovascular disorders. *J Am Coll Cardiol* 49:741-752.
- Shavelle DM, Takasu J, Budoff MJ, Mao S, Zhao XQ, O'Brien KD. (2002) HMG CoA reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium. *Lancet*. 359: 1125–1126
- Sheldon S. (2000). Aortic stenosis: The second most common cause of open heart surgery. *Geriatrics Aging*;3:12-14.

- Skjaerpe T, Hegrenaes L, Hatle L. (1985). Noninvasive estimation of valve area in patients with aortic stenosis by Doppler ultrasound and twodimensional echocardiography. *Circulation*;72:810–818.
- Skolnick AH, Osranek M, Formica P, Kronzon I. (2009) Osteoporosis treatment and progression of aortic stenosis. *Am J Cardiol* 104:122–124.
- Smith, Craig R.; et al. (June 2, 2011). Transcatheter versus Surgical Aortic Valve Replacement in high Risk Patients. *N Engl J Med* 364: 2187–2198.
- Smith M D, handshoe R, Handshoe S, et al (1986). Comparative accuracy of two-dimensional echocardiography and Doppler pressure half-time methods in assessing severity of mitral stenosis in patients with and without commissurotomy. *Am Heart J*. 111:245-252.
- Stritzke J, Linsel-Nitschke P, Markus MRP, Mayer B, Lieb W, Luchner A, Döring A, Koenig W, Keil U, Hense H-W, Schunkert H for the MONICA/KORA Investigators. (2009) Association between degenerative aortic valve disease and long-term exposure to cardiovascular risk factors: results of the longitudinal population-based KORA/MONICA survey. *Eur Heart J* 30:2044-2053.
- Soini Y, Salo T, Satta J. (2003) Angiogenesis is involved in the pathogenesis of nonrheumatic aortic valve stenosis. *Hum Pathol* 34:756–63.
- Solomon, Scott D. (2008). *Essential Echocardiography*. New Jersey. Elsevier. Pp: 71-78; 209-238).
- Sorrentino SA, Bahlmann FH, Besler C, Muller M, Schulz S, Kirchhoff N, Doerries C, Horvath T, Limbourg A, Limbourg F, Fliser D, Haller H, Drexler H, Landmesser U. (2007) Oxidant stress impairs in vivo reendothelialization capacity of endothelial progenitor cells from patients with type 2 diabetes mellitus
- Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. (1997) Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Health Study*. *J Am Coll Cardiol* 29:630–4. 45
- Stritzke J, Linsel-Nitschke P, Markus MRP, Mayer B, Lieb W, Luchner A, Döring A, Koenig W, Keil U, Hense H-W, Schunkert H for the MONICA/KORA Investigators. (2009) Association between degenerative aortic valve disease and long-term exposure to cardiovascular risk factors: results of the longitudinal population-based KORA/MONICA survey. *Eur Heart J* 30:2044-2053.
- Sunderkotter C, Steinbrink K, Goebeler M, et al.(1994) Macrophages and angiogenesis. *J Leukoc Biol* 55:410–22.
- Taylor HA Jr, Clark BL, Garrison RJ, Andrew ME, Han H, Fox ER, Arnett DK, Samdarshi T, Jones DW. (2005) Relation of aortic valve sclerosis to risk of coronary heart disease in African-Americans. *Am J Cardiol* 95:401-404.
- Tziomalos K, Athyros V G, Karagiannis A, Mikhailidis' D P. (2008) Established and emerging vascular risk factors and the development of aortic stenosis: an opportunity for prevention? *Expert Opin. Ther. Targets* 12(7):809-820.

- Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Jung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A; Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. (2007) Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007 28:230-68.
- Vannan, Mani A. (2005). Atlas of Echocardiography. Surenda Kumar.
- Weber M, Arnold R, Rau M, Elsaesser A, Brandt R, Mitrovic V, Hamm C. (2005) Relation of N-terminal pro B-type natriuretic peptide to progression of aortic valve disease. *Eur Heart J*. 26:1023-30.
- Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, Bohm M, Nickenig G. (2005) Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 353:999-1007.
- Wessely R, Schomig A, Kastrati A. (2006) Sirolimus and Paclitaxel on polymer-based drug-eluting stents: similar but different. *J Am Coll Cardiol* 47:708–714
- Watson C, Alp NJ. (2008) Role of Chlamydia pneumoniae in atherosclerosis. *Clin Sci (Lond)* 114:509-31.
- Verrier ED, Boyle Jr EM. (1996) Endothelial cell injury in cardiovascular surgery. *Ann Thorac Surg* 62:915-22.
- Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, Six I, Fabre O, Juthier F, Bauters A, Decoene C, Goudemand J, Prat A, Jude B. (2003) Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med* 349:343-9.
- Walsh CR, Larson MG, Kupka MJ, et al. (2004) Association of aortic valve calcium detected by electron beam computed tomography with echocardiographic aortic valve disease and with calcium deposits in the coronary arteries and thoracic aorta. *Am J Cardiol* 93:421-5
- Yang X, Fullerton DA, Su X, Ao L, Cleveland Jr JC, Meng X. (2009) Proosteogenic phenotype of human aortic valve interstitial cells is associated with higher levels of Toll-like receptors 2 and 4 and enhanced expression of bone morphogenetic protein 2. *J Am Coll Cardiol* 53(6):491–500.
- Yetkin E, Waltenberger J. (2009) Molecular and cellular mechanisms of aortic stenosis. *Int J Cardiol*. 135(1):4-13.
- Yilmaz MB, Guray U, Guray Y, Cihan G, Caldir V, Cay S, Kisacik HL, Korkmaz S. (2004) Lipid profile of patients with aortic stenosis might be predictive of rate of progression. *Am Heart J* 147:915—8.
- Yoshioka M, Yuasa S, Matsumura K, et al. (2006) Chondromodulin-I maintains cardiac valvular function by preventing angiogenesis. *Nat Med* 12:1151–9.
- Zigelman CZ, Edelstein PM. (2009) Aortic valve stenosis. *Anesthesiol Clin*. 3:519-32.

- Zile MR e Brutsaert DL (2002) New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: part II—causal mechanisms and treatment, *Circulation* 105:1503–1508.
- Zoghbi et al (1986).). Accurate noninvasive quantification of stenotic valve area by Doppler echocardiography. *Circulation*:73:452-459.

Anexo 1



SERVIÇO DE CARDIOLOGIA
Hospital de Santa Maria
 Director : Dr. A Nunes Diogo
 Técnicas não Invasivas : Prof.ª Ana Almeida
 Laboratório de Ecocardiografia Piso 8
 Coordenador: Prof.ª Dulce Brito

ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORÁCICA

Nº de ECO: _____ Nº Hospitalar: _____ Data de exame: _____
 Nome: _____ Data de nascimento: 10-08-1922 Idade 88 Anos Sexo: F

ORIGEM Hospital: Santa Maria Serviço: Cardiologia Origem: Internado
 Médico assistente: Dra. Andreia Magalhães Peso: _____ Altura: _____ SC Video Cassete: _____ T: _____
 Diagnóstico: BAVC; Sopro sistólico Ritmo: Sinusal Qualidade: Boa
 Equipa: Médico _____ Téc. _____ Enf. _____

Doppler miocárdico: Contraste: Urgente:

Equipamento: GE Vivid I Classificação diagnóstica: Cardiopatia valvular não reumática

Modo M e Bidimensional

VD:	mm	(4-14)	Raiz Ao:	30 mm	(16-24)	VOLUMES:	SCORE: 1,0	Basal	Médio	Apical	
SIV (diást.):	7 mm		V.Ao:	9 mm		VTDVE:	mL	Septo anterior:	1	1	
DTDVE:	63 mm	(23-31)	AE:	43 mm	(16-24)		(0-0)	Anterior:	1	1	1
PP (diást.):	8 mm		AE (A4C):	60 mm	(23-35)	VTSVE:	mL	Lateral:	1	1	1
SIV (sist.):	17 mm		AD (A4C):	58 mm	(20-31)		(0-0)	Posterior:	1	1	1
DTSVE:	41 mm	(14-21)	F. Enc.:	35%	RWT	25%		Inferior:	1	1	1
PP (sist.):	14 mm				LVMI:		F.Ej. (Vol):	Septo:	1	1	1

Morfologia de válvula mitral Calcificada Aórtica: Calcificada Tricúspide: Normal Pulmonar: Normal

Doppler

PERICÁRDIO: Normal

MITRAL Vel. Onda E: cms-1 Vel. Onda A: cms-1 E/A: Insuficiência mitral: III / IV
 T semi-pressão ms T Desacel.: ms Área: _____
 Vol reg.: mL Fração r: % Vena Contrata: 3 mm
 Área reg.: cm2 Área AE: cm2 (5,8-10,1) Área reg/AE: _____

TRICÚSPIDE Onda E: cms-1 Onda A: cms- E/A: Área: 0 Insuficiência tric: III / IV
 Vel. máx. regurg: 345 cms-1 Grad. sist. VD-AD: 48 mmH PSAP: 58 mmH
 Área reg.: cm2 Área AD: cm2 Área reg/AD: _____

AÓRTICA Velocidade máxima 511 cms-1 Gradiente médio: 54 mmHg Insuficiência Ao.: II / IV
 Gradiente máximo: 104 mmHg Área V Ao.: cm2 cm2/m2
 Vel. máxima LVOT: cms-1 Diâmetro LVOT: mm Jacto Reg./CSVE: TSP: 482 ms

PULMONAR Velocidade máxima 136 cms-1 Gradiente máximo: 7 mmHg Insuficiência Pul.: Não
 Tempo de ejeção: 237 ms Tempo de aceleração: 74 ms T Acc/T ej: 0,3

- Ventriculo esquerdo com cavidade dilatada, paredes não hipertrofiadas, sem alterações da contractilidade segmentar e com função sistólica global conservada.
- Dilatação bi-auricular.
- Ventriculo direito não dilatado.
- Raiz da aorta não ectasiada.
- Válvula mitral com calcificação do anel e folheto posterior e fibrose do folheto anterior, sem restrição da abertura e com insuficiência de grau moderado (VC = 3 mm, ERO = 78 mm², Vol reg = 53 mL).
- Válvula aórtica com marcada calcificação das cúspides, com restrição da abertura, estenose grave (gradiente máximo = 104 mmHg, médio = 54 mmHg) e insuficiência ligeira a moderada (VC = 4 mm. TSP = 482 ms).
- Válvula tricúspide sem alterações morfológicas evidentes, com insuficiência moderada; PSAP estimada +- 58 mm Hg, correspondendo a hipertensão pulmonar moderada.
- Pericárdio sem alterações.
- Veia cava inferior não dilatada e com normal colapso inspiratório.
- Sem imagens sugestivas de massas ou trombos intracavitários.

CONCLUSÕES

Doença fibro-calcificante mitro-aórtica com estenose aórtica grave, insuficiência aórtica ligeira a moderada e insuficiência mitral moderada. VE dilatado com função sistólica conservada. Hipertensão pulmonar moderada.

Médico: _____

Técnico Cardiopneumologista: _____

Fig. 1- exemplar de relatório de ecocardiografia do HSM

Anexo 2

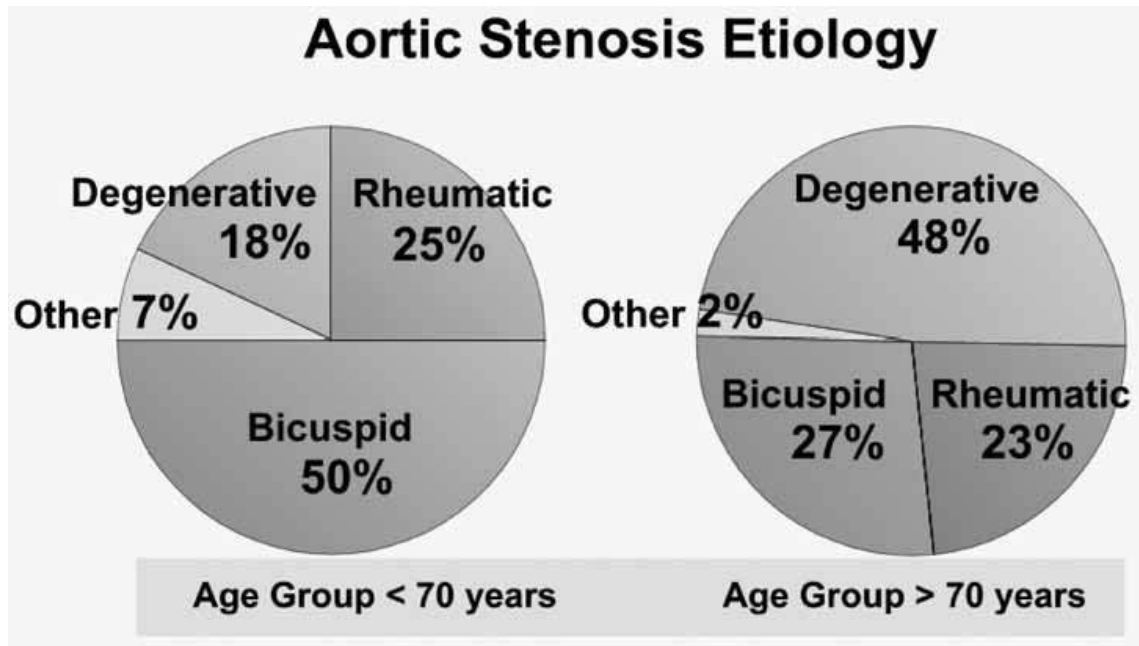


Fig. 2. Etiologia da estenose aórtica por idade. Passik CS, Ackermann DM, Pluth JR, Edwards WD. Temporal changes in the causes of aortic stenosis: a surgical pathologic study of 646 cases. *Mayo Clin Proc* 1987;62:119–123.) In Solomon, Scott D. (2008).

Anexo 3

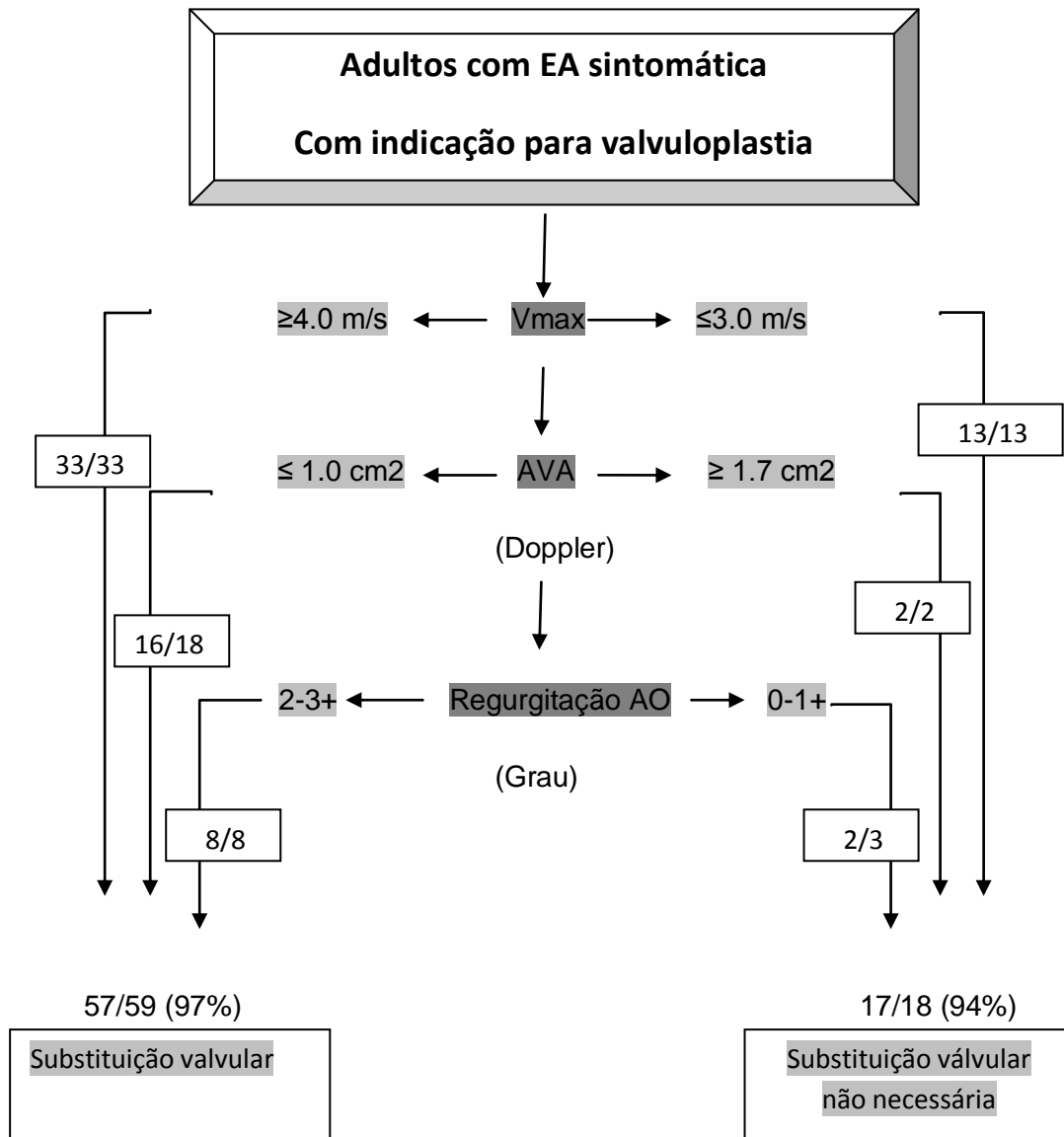


Fig 2. Abordagem diagnóstica para avaliação de doentes com EA sintomática com indicação para substituição valvular. Adaptado de Otto CM, Pearlman AS: Arch Intern Med 148:2553-2560, 1988. In Otto, CM. (2009).

Anexo 4

	Valor da Estatística de Teste	Graus de Liberdade	Valor-p
"Escala Etária" > 65 anos com:			
Altura	2.899 ⁽¹⁾	142	0.004 **
Superfície Corporal (m2)	3.681 ⁽¹⁾	142	0.000 **
Fracção de Encurtamento (%)	2.446 ⁽¹⁾	135	0.016 *
Onda A - Válvula Mitral	-2.890 ⁽¹⁾	98	0.005 **
Peso	944.000 ⁽²⁾		0.001 **
Perturbação do relaxamento do ventrículo esquerdo	572.000 ⁽²⁾		0.025 *
Área da Válvula Aórtica (cm2)	404.000 ⁽²⁾		0.038 *

(1) Teste Qui-quadrado

(2) Teste de Fisher

* Significativo a 5%

** Significativo a 1%

Tabela 2: Diferenças de médias observadas tendo em atenção o escalão etário

Anexo 5

	Valor da Estatística de Teste	Graus de Liberdade	Valor-p
"Velocidade Máxima Aórtica \geq 500 cm/s" com:			
Prótese Aórtica	0.113 ⁽¹⁾	1	0.737
Sintomático	0.000 ⁽²⁾	1	0.551
Falecido	8.643 ⁽¹⁾	1	0.003 **
"Gradiente médio Aórtico (mmHg)" com:			
Prótese Aórtica	7.803 ⁽¹⁾	1	0.005 *
Sintomático	4.264 ⁽¹⁾	1	0.039 *
Falecido	1.618 ⁽¹⁾	1	0.203
"Área da Válvula Aórtica (cm ²)" com:			
Prótese Aórtica	0.561 ⁽¹⁾	1	0.454
Sintomático	0.072 ⁽¹⁾	1	0.789
Falecido	0.242 ⁽¹⁾	1	0.623

(1) Teste Qui-quadrado

(2) Teste de Fisher

* Significativo a 5%

** Significativo a 1%

Tabela 3: Associações estatisticamente significativas de acordo com a velocidade máxima e gradiente médio.

Parte II



Mestrado em Tecnologia de Diagnóstico e Intervenção Cardiovascular

Área de Especialização – Ultrassonografia Cardiovascular

Relatório de Estágio

Maria La Salette Campos Veloso

2012



Mestrado em tecnologia de Diagnóstico e Intervenção Cardiovascular

Área de Especialização – Ultrassonografia Cardiovascular

Relatório de estágio

Maria La Salette Campos Veloso

Orientadora:

Professora Doutora Manuela Fiúza

Índice

Introdução-----	71
Enquadramento científico-----	71
Descrição das actividades desenvolvidas-----	72
Análise e apreciação crítica sobre o estágio-----	74
Considerações finais-----	74
Bibliografia-----	75

I- Introdução

Este estágio insere-se no Mestrado em Tecnologia de Diagnóstico e Intervenção Cardiovascular - especialização em Ultrassonografia Cardiovascular, conforme regulamento nº4/2011 para os cursos de 2º ciclo da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa (ESTeSL) - Instituto Politécnico de Lisboa (IPL) de 11/2009.

O estágio realizado foi na área de ecocardiografia de adulto e decorreu sob a orientação da Professora Doutora Manuela Fiúza.

Decorreu no hospital de Santa Maria, em Lisboa, no serviço cardiologia - exames de diagnóstico e teve a duração de 240 horas. Com início a 11 de Abril, desenvolveu-se até 06 de Julho de 2011.

A preferência por este Hospital prende-se com o facto de este ser um estabelecimento universitário de referência do Serviço Nacional de Saúde português. Uma vez que exerço a minha actividade numa clínica particular, constituiu uma mais valia ter uma experiência profissional num hospital público, com esta dimensão e com situações clínicas que dificilmente ocorrem nas clínicas particulares.

A escolha da área de estudo (ecocardiografia de adulto), deve-se ao facto de ser uma área ligada directamente ao meu exercício profissional enquanto cardiopneumologista. Teve como objectivos consolidar a prática da execução do ecocardiograma transtorácico, familiarização com técnicas invasivas (eco de sobrecarga; ETE) e com as novas técnicas de ecocardiografia avançada (Doppler tecidual; strain, strain rate) e vivenciar o maior número possível de diagnósticos.

II- Enquadramento científico do estágio

Dado o aumento da esperança de vida, com uma população dita envelhecida, a avaliação por ecocardiografia será cada vez mais solicitada, dado ser um meio de diagnóstico inócuo, eficaz e útil no estudo morfológico e hemodinâmico cardíaco em tempo real (Ayodeji Adegunsoye, M.D. et al, 2011).

Por um lado o ecocardiograma é um meio de diagnóstico relativamente barato, e apresenta elevada sensibilidade e especificidade (Fuster et al., 2003). Por outro, as várias modalidades ecocardiográficas disponibilizadas hoje permitem fazer, com bastante rigor, o diagnóstico, follow up e avaliação de severidade de várias patologias cardíacas . (Solomon,Scott D.,2008).

Existem várias modalidades ecocardiográficas, nomeadamente; Modo M; Doppler contínuo, pulsado e a cores; modo bidimensional e tridimensional. Estas permitem avaliar

vários parâmetros como os gradientes valvulares, a áreas valvulares, a restrição da abertura das cúspides, a presença e gravidade de insuficiência, o tamanho das câmaras cardíacas, e estimar a função do VE.

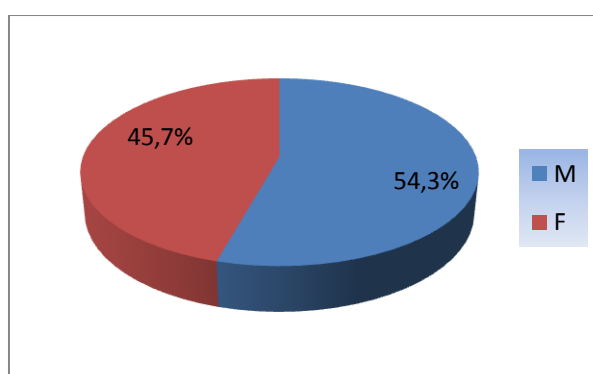
No entanto, os resultados dos exames, no que respeita à qualidade da imagem, dependem da perícia dos ecografistas nomeadamente, da capacidade para melhorar as condições de visualização das imagens, colocando em evidência os sinais duvidosos, e seleccionando as imagens mais importantes para o diagnóstico. É portanto, uma técnica que exige experiência, habilidade e compreensão das necessidades de um ecocardiograma adequado a cada situação específica (Otto, C.M., 2009).

III- Descrição das actividades desenvolvidas

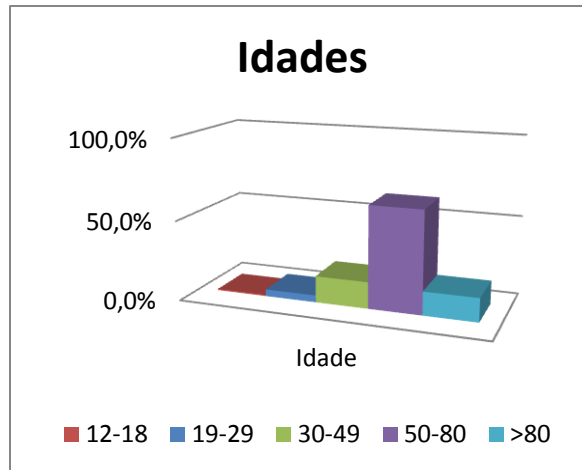
Pretendeu-se que fosse um estágio com algum cariz observacional para não perturbar o normal funcionamento do laboratório de ecocardiografia, mas também que permitisse algum exercício de prática clínica.

No caso dos exames transtorácicos foi-me frequentemente permitido realizar exames completos e quando tal não era possível, por questão de optimização dos recursos, fazia avaliações específicas, quando se evidenciavam importantes para a minha experiência enquanto estagiária. Nos ecocardiogramas de sobrecarga e nos ETE, foi um estágio observacional (dado que são procedimentos médicos).

O meu estágio contou com 392 doentes, sendo que 54,3% (213) eram do sexo masculino e 45,7 % (179) eram do sexo feminino. Eram sobretudo doentes de ambulatório. A maior parte deles (63,5 %) encontravam-se na faixa etária entre os 50-80 anos.



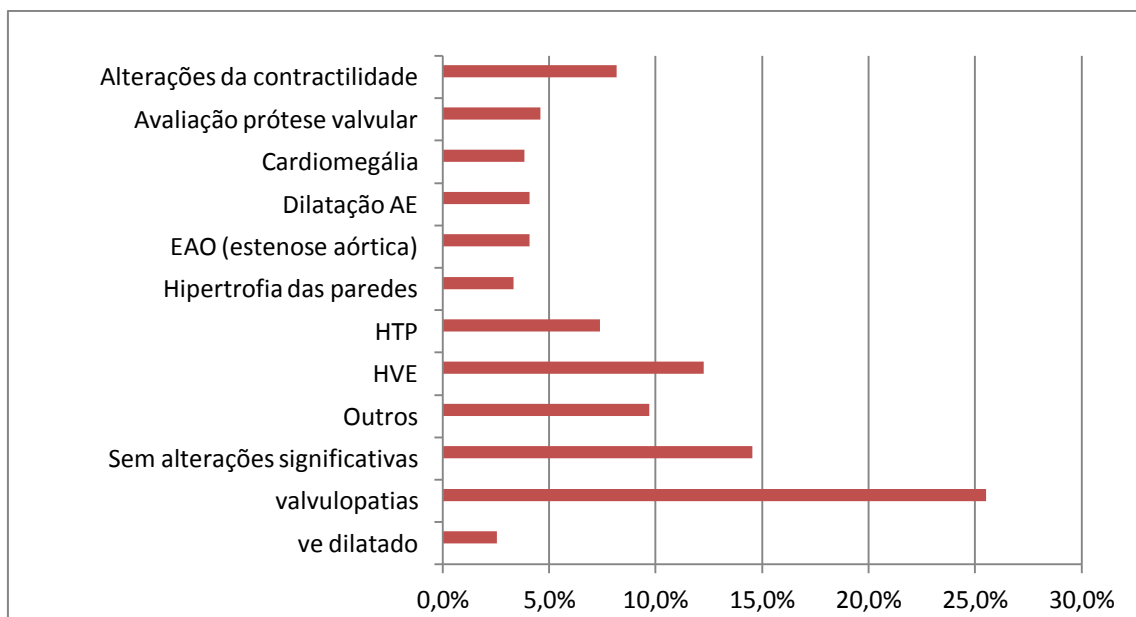
Graf. 1 – Distribuição dos doentes por sexo



Graf. 2 – grupos etários

Dos principais diagnósticos efectuados, as valvulopatias foram predominantes e houve grande percentagem de hipertrofia ventricular esquerda.

Principais diagnósticos efectuados



Graf. 3 – diagnósticos mais comuns

De notar que tão ou mais importante do que ter assistido a muitos casos de uma mesma patologia, foi ter tido a oportunidade de estudar patologias menos comuns e que raramente se encontram nas clínicas particulares: massas; endocardites; derrames pleurais; membranas sub ou supra valvulares, entre outros.

IV- Análise e apreciação crítica sobre o estágio

O estágio foi muito pertinente porque conferiu ao mestrado um cariz mais prático, com contacto directo com a realidade profissional.

Por outro lado, permitiu vivenciar experiências novas, um contacto com uma realidade profissional diferente, quer a nível interpessoal, quer a nível tecnológico e científico.

V- Considerações finais

Este estágio permitiu-me consolidar a prática da execução do ecocardiograma transtorácico, familiarizar com técnicas invasivas (eco de sobrecarga; ETE) e com novas técnicas de ecocardiografia avançada (Doppler tecidual; strain, strain rate).

O contacto directo com patologias menos comuns foi-me muito útil, na medida que exigiu mais empenho da minha parte e me preparou para ser uma profissional melhor.

Uma vez que se exige cada vez mais competências ao técnico de cardiopneumologia, que *desempenha tarefas que envolvem uma maior complexidade e a quem os médicos delegam mais responsabilidades* (Tavares, D., 2007), este estágio foi, indiscutivelmente, uma ferramenta valiosa para a minha progressão profissional na medida em que permitiu desenvolver o “saber”, mas também o “saber-fazer”.

VI- Bibliografia

- Ayodeji Adegunsoye, M.D., Mallika Mundkur, M.D., Navin C. Nanda, M.D., and Fadi G. Hage, M.D. (2011). Echocardiographic Evaluation of Calcific Aortic Stenosis in the Older Adult. In *Echocardiography*.1540-8175.
- Currie PJ, Seward JB, Reeder GS, et al. (1985). Continuous-wave Doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis: a simultaneous Doppler-catheter correlative study in 100 adult patients. *Circulation*; 71:1162–1169.
- Feigenbaum H., Amstrong W. F., Ryan T. (2007). *Ecocardiografia* (6ªed.) Rio de Janeiro. Guanabara Koogan.(pp. 255-286).
- Nihoyannopoulos, P., Kisslo, J. (2009). *Echocardiography*. Springer. New York. PP117-134; 603-618.
- Oh, Jae K; Seward James B.; Tajik, jamil (2006), the Echo Manual. Lippincott Williams &Wilkins.
- Otto, CM. (2007). *The Practice of Clinical Echocardiography*. Seattle. W.B. Saunders Company.PP: 165-172.
- Otto, CM. (2009). *Textbook of Clinical Echocardiography*. Elsevier Saunders.PP: 277-295.
- Ryding, Alisdair (2007). *Essential Echocardiography*. Elsevier Health Sciences.
- Skjaerpe T, Hegrenaes L, Hatle L. (1985). Noninvasive estimation of valve area in patients with aortic stenosis by Doppler ultrasound and twodimensional echocardiography. *Circulation*;72:810–818.
- Smith M D, handshoe R, Handshoe S, et al (1986). Comparative accuracy of two-dimensional echocardiography and Doppler pressure half-time methods in

assessing severity of mitral stenosis in patients with and without commissurotomy. *Am Heart J.* 111:245-252.

- Solomon, Scott D. (2008). *Essential Echocardiography*. New Jersey. Elsevier. Pp: 71-78; 209-238).
- Tavares, D. (2007). *Escola e Identidade Profissional – o caso dos Técnicos de Cardiopneumologia*. Lisboa: Colibri.
- Zoghbi et al (1986).). Accurate noninvasive quantification of stenotic valve area by Doppler echocardiography. *Circulation*:73:452-459.