

Vitor Emer Egypto Rosa

Contribuição da ressonância magnética cardíaca (mapa T1) e ecocardiograma tridimensional para avaliação da reserva contrátil em pacientes com estenose aórtica importante com gradiente baixo e fração de ejeção reduzida

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Flávio Tarasoutchi

São Paulo
2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Rosa, Vitor Emer Egypto

Contribuição da ressonância magnética cardíaca (mapa T1) e ecocardiograma tridimensional para avaliação da reserva contrátil em pacientes com estenose aórtica importante com gradiente baixo e fração de ejeção reduzida / Vitor Emer Egypto Rosa. -- São Paulo, 2019.

Tese (doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.
Orientador: Flávio Tarasoutchi.

Descritores: 1.Estenose da valva aórtica 2.Imagem por ressonância magnética 3.Função ventricular 4.Ecocardiografia 5.Fibrose 6.Ecocardiografia sob estresse

USP/FM/DBD-217/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Luiz Carlos Egypto Rosa Jr, Leandra Aparecida do Amaral Emer Rosa, Marcela Emer Egypto Rosa, Juliana Mara Caravieri, Rafael Caravieri Egypto Rosa e Paçoca, meus amores! A vida só tem sentido com vocês!

AGRADECIMENTOS

Luiz Carlos Egypto Rosa Jr, Leandra Aparecida do Amaral Emer Rosa e Marcela Emer Egypto Rosa, família que eu amo, sempre ao meu lado em cada passo. Vocês são meus exemplos e meu tesouro.

Juliana Mara Caravieri, minha amada. Você faz a caminhada da vida mais suave e faz meu mundo um lugar melhor. Obrigado por aceitar as privações, dividir as dores e felicidades. A gente se ama do nosso jeito e eu te amo demais. Essa vitória também é sua! E muito obrigado também a sua família por todo o suporte.

Rafael Caravieri Egypto Rosa, foi através do seu sorriso e do seu olhar que eu entendi o sentido da vida! Obrigado.

Luiz Carlos Egypto Rosa (*in memoriam*), Alaor Emer, Dea da Silva Egypto Rosa e Lucia Amaral Emer. Pessoas de caráter irretocável. Pilares da minha vida. Exemplos de amor e carinho. Amo vocês.

Professor Flavio Tarasoutchi, meu orientador e mentor. Seus ensinamentos transcendem os limites da medicina. Obrigado pela amizade e carinho paternal que o Sr me dedica diariamente.

Antonio de Santis e João Ricardo Fernandes. Obrigado por tudo. Vocês são pessoas maravilhosas que enobrecem meu dia-a-dia.

Henrique Ribeiro, sua ajuda foi essencial nesse projeto. Sem você, não teríamos conseguido! Obrigado por essa e outras parcerias.

Monica Udo, obrigado pela amizade, companheirismo, apoio nas horas difíceis e risadas nos momentos mais leves.

Roney Sampaio, pela idealização, ajuda na execução e pelo companheirismo diário. Obrigado!

Carlos Rochitte, Lucas Tachotti, Marcelo Vieira, Pablo Pomerantzeff, Rute Ribeiro, Thamara Morais e Wilson Mathias, pela importantíssima ajuda na execução do trabalho e elaboração do artigo. Vocês foram fundamentais.

Aos colegas da UnVal, Berta Boer, Eduardo Rossi, Guilherme Spina, Milena Paixão, Nelson Elias, Paulo Lavitola, Solange Avakian, Tarso Accorsi e Vitória Vasconcelos.

Aos meus amigos da MED PUCC 34, especialmente Adriano Cintra, André Cintra, Augusto Carbonari, Bruno Souza, Daniel Martin, Felipe Calixto, Giancarlo Colombo, Guilherme Armbrust,IVALDO Cintra Jr e Marcos Assato. Meus irmãos! Deus colocou vocês no meu caminho e eu sou eternamente grato por isso! Agradeço também as respectivas esposas pela amizade e por cuidarem desses meninos.

Querida família da Clínica Médica da MED PUCC. Todos meus R2 e R1. Especialmente Elaine Coutinho, Hugo Pazianotto e Marília Bortolotto. Obrigado por tudo. Vocês são amigos do coração e para sempre.

Ao GECAC, Caiá e Cidinha. Vocês já receberam todas as homenagens possíveis. Mas este é apenas um pequeno agradecimento por tudo que fizeram por mim. Ter vocês ao meu lado durante minha formação foi uma dádiva. Amo vocês.

Às amigadas que fiz no Hospital Albert Einstein, na UPA e no ensino, especialmente Adriana Fernandes, Débora Junqueira, Érica Zeni, Fernanda Petreche e Livia Dutra. Obrigado pela influência positiva profissional e pessoal.

Aos grandes amigos médicos que eu jamais poderia deixar de agradecer, Carlos Campos, Carolina Mamy, Cintia Lima, Eduardo Adam, Felipe Bertoldo, Giuliano Generoso, Guilherme Zupo, Jeferson Tavares, Marcelo Bettega, Pedro Melo e Victor Saito. Obrigado pelos momentos de felicidade ao meu lado.

Karine Sales do Amaral Gasparoto e Edson Donizete Gasparoto. Vocês me deram um dos maiores presentes da vida, que foi ser padrinho do Davi. Espero (apesar da distância) conseguir ajudar no que for necessário e que um dia ele seja meu companheiro de profissão.

Otávio Pisani e Tadeu Pinheiro, amigadas duradouras. O tempo de convivência apenas confirma o valor da nossa amizade.

Aos pacientes, grande motivo desse trabalho, de outros trabalhos e da minha escolha profissional.

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

"You're only here for a short visit.

Don't hurry,

don't worry.

And be sure to smell the flowers along the way"

- Walter Hagen

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta pesquisa está de acordo com as seguintes normas, em vigor, no momento desta apresentação.

Referencias: adaptado de *International Committes of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valeria Vilhena. 3ªed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2012.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

SUMÁRIO

Lista de abrevituras e siglas	
Lista de símbolos	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Resumo	
Summary	
1	INTRODUÇÃO..... 1
1.1	Estado atual de conhecimento..... 2
1.2	Ecocardiograma com estresse com dobutamina e importância da reserva contrátil..... 3
1.3	Ecocardiograma tridimensional..... 5
1.4	Ressonância magnética cardíaca com mapa T1..... 6
1.5	Troponina, Peptídeo Natriurético Cerebral e Proteína C Reativa..... 7
2	JUSTIFICATIVA E RACIONAL..... 9
3	OBJETIVOS..... 11
3.1	Objetivo primário..... 12
3.2	Objetivos secundários..... 12
4	MÉTODOS..... 13
4.1	Delineamento do estudo..... 14
4.2	Critérios de inclusão..... 16
4.3	Critérios de exclusão..... 17
4.4	Avaliação ecocardiográfica..... 17
4.5	Avaliação pela ressonância magnética cardíaca..... 20
4.6	Avaliação laboratorial..... 22

4.7	Avaliação histológica.....	23
5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	25
6	RESULTADOS.....	27
6.1	Características basais dos pacientes.....	29
6.2	Características ecocardiográficas.....	31
6.3	Características da ressonância magnética.....	33
6.4	Correlação entre reserva contrátil, ECV, iECV e dados clínicos e hemodinâmicos.....	39
6.5	Preditores de reserva contrátil.....	41
6.6	Concordância entre os métodos (ecocardiograma 2D, ecocardiograma 3D e ressonância magnética cardíaca).....	43
6.7	Objetivos secundários.....	49
7	DISCUSSÃO.....	58
7.1	Características basais e laboratoriais.....	61
7.2	Características ecocardiográficas.....	61
7.3	Características da ressonância magnética.....	62
7.4	Correlação entre reserva contrátil, ECV, iECV e dados clínicos e hemodinâmicos.....	64
7.5	Preditores de reserva contrátil.....	65
7.6	Concordância entre os métodos (ecocardiograma 2D, ecocardiograma 3D e ressonância magnética cardíaca).....	65
7.7	Objetivos secundários.....	66
8	CONCLUSÕES.....	68
9	ANEXOS.....	70
10	REFERÊNCIAS.....	81

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3D	Tridimensional
ACC/AHA	American College of Cardiology / American Heart Association
AVA	Área valvar aórtica
BFBG	Baixo-fluxo, baixo-gradiente com fração de ejeção reduzida
BNP	Peptídeo natriurético cerebral
EcoS	Ecocardiograma com estresse com dobutamina
ECV	Fração de volume extracelular
E Ao	Estenose aórtica
E AoPImp	Estenose aórtica pseudo-importante
E AoRC+	Estenose aórtica com reserva contrátil
E AoRC-	Estenose aórtica sem reserva contrátil
E AoVImp	Estenose aórtica verdadeiramente-importante
ESC/EACTS	European Society of Cardiology / European Association for Cardio-Thoracic Surgery
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
iECV	Fração de volume extracelular indexada
NYHA	New York Heart Association
PCR	Proteína C Reativa
RC	Reserva contrátil
ROC	Receiver Operating Characteristic
TAVI	Implante de bioprótese aórtica transcatereter

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
≤	Menor ou igual
<	Menor
≥	Maior ou igual
>	Maior
mmHg	Milímetros de mercúrio
cm ²	Centímetro quadrado
cm ² /m ²	Centímetro quadrado por metro quadrado
µg/kg/min	Micrograma por kilo por minuto
±	Mais ou menos
mm	Milímetro
cm/s	Centímetro por segundo
mmol/kg	Milimol por kilo
mg/dl	Miligrama por decilitro
ml/m ² .s	Mililitro por metro quadrado vezes segundos
ng/dl	Nanograma por decilitro
pg/dl	Picograma por decilitro
m/s	Metros por segundo
ml/m ²	Mililitro por metro quadrado
mmHg/ml/m ²	Milímetros de mercúrio por mililitro por metro quadrado
g	Gramma

Figura 1	Fluxograma do estudo.....	28
Figura 2	Comparação da massa de fibrose pelo realce tardio entre pacientes sem e com reserva contrátil. Linhas sólidas horizontais indicam mediana da massa, caixa cinza indica 1 desvio padrão e linha vertical indica maior e menor valor médio.....	35
Figura 3	Comparação entre fibrose medida pela fração de volume extracelular entre pacientes sem e com reserva contrátil. Linhas sólidas horizontais indicam mediana da fração de volume extracelular, caixa cinza indica 1 desvio padrão e linha vertical indica maior e menor valor médio.....	36
Figura 4	Comparação entre fibrose medida pela fração de volume extracelular indexado entre pacientes sem e com reserva contrátil. Linhas sólidas horizontais indicam mediana da fração de volume extracelular indexado, caixa cinza indica 1 desvio padrão e linha vertical indica maior e menor valor médio.....	37
Figura 5	Gráfico de Bland-Altman comparando a diferença entre as medidas da fração de volume extracelular (ECV) de 2 observadores e a média entre essas mesmas medidas. Houve uma boa concordância geral, com uma média da diferença entre 2 observadores “cegos” de 0,034% (limites de concordância de 4,18 a -4,11). A magnitude da diferença sistemática foi -0,6341 a 0,7024 (IC 95% da diferença média).....	38
Figura 6	Gráfico de Bland-Altman comparando a diferença entre as medidas da área valvar aórtica aferida pelo ecocardiograma 2D e 3D e a média entre essas mesmas medidas. Encontramos diferença significativa entre a média das diferenças (média da diferença 0,0376 cm ² , p=0,007), corroborando uma concordância ruim entre os métodos.....	45

Figura 7	Gráfico de Bland-Altman comparando a diferença entre as medidas da fração de ejeção do ventrículo esquerdo aferida pelo ecocardiograma 2D e 3D e a média entre essas mesmas medidas. Encontramos diferença significativa entre a média das diferenças (média da diferença 2,50%, $p < 0,001$), corroborando uma concordância ruim entre os métodos.....	46
Figura 8	Gráfico de Bland-Altman comparando a diferença entre as medidas da fração de ejeção do ventrículo esquerdo aferida pelo ecocardiograma 2D e ressonância magnética cardíaca e a média entre essas mesmas medidas. Houve uma concordância geral adequada entre os métodos, com uma média da diferença entre os métodos de 0,345% (limites de concordância de 17,90 a -17,21) e magnitude da diferença sistemática de -2,4485 a 3,1389 (IC 95% da diferença média).....	47
Figura 9	Gráfico de Bland-Altman comparando a diferença entre as medidas da fração de ejeção do ventrículo esquerdo aferida pelo ecocardiograma 3D e ressonância magnética cardíaca e a média entre essas mesmas medidas. Encontramos diferença significativa entre a média das diferenças (média da diferença -15,75%, $p < 0,001$), corroborando uma concordância ruim entre os métodos.....	48
Figura 10	Curva de Kaplan Meier de mortalidade cumulativa após intervenção da população total estudada.....	56
Figura 11	Curva de Kaplan Meier de mortalidade cumulativa após intervenção em pacientes com e sem reserva contrátil RC indica reserva contrátil.....	57

Tabela 1	Características clínicas da população estudada.....	30
Tabela 2	Características ecocardiográficas da população estudada.....	32
Tabela 3	Características da ressonância magnética da população estudada.....	34
Tabela 4	Correlação entre ECV, iECV, reserva contrátil e parâmetros ecocardiográficos, de ressonância magnética, biomarcadores e eletrocardiograma em pacientes com estenose aórtica com baixo-fluxo, baixo-gradiente e fração de ejeção reduzida.....	40
Tabela 5	Análise univariada e multivariada de preditores de reserva contrátil.....	42
Tabela 6	Desfechos pós-intervenção valvar aórtica.....	50
Tabela 7	Comparação da variação (Δ) entre os parâmetros pré-intervenção e após 6-8 meses da intervenção.....	52
Tabela 8	Análise univariada e multivariada de preditores de endpoint composto em 30 dias (morte + dispneia NYHA CF III/IV + reinternação).....	54

RESUMO

Rosa VEE. *Contribuição da ressonância magnética cardíaca (mapa T1) e ecocardiograma tridimensional para avaliação da reserva contrátil em pacientes com estenose aórtica importante com gradiente baixo e fração de ejeção reduzida* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

A Estenose Aórtica (EAo) baixo-fluxo, baixo-gradiente com fração de ejeção reduzida (BFBG) é definida pela combinação de uma área valvar aórtica (AVA) compatível com EAo importante ($\leq 1,0 \text{ cm}^2$ ou $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ se indexada pela superfície corpórea) com baixo gradiente transaórtico (gradiente médio $< 40 \text{ mmHg}$) e fração de ejeção de ventrículo esquerdo reduzida ($< 50\%$). Esta apresentação é um dos maiores desafios diagnósticos em pacientes com doenças valvares devido a dificuldade em diferenciar os pacientes que apresentam EAo verdadeiramente-importante, daqueles com EAo pseudo-importante, ou seja, EAo moderada. Para esse fim, o ecocardiograma com estresse com dobutamina é o método padrão-ouro, entretanto há necessidade da presença de reserva contrátil ventricular (aumento de 20% do volume ejetado pelo ventrículo esquerdo) para a adequada avaliação da gravidade anatômica valvar. O presente estudo avaliou a influência de parâmetros ecocardiográficos, laboratoriais e da ressonância magnética com mapa T1 na presença ou ausência de reserva contrátil do ventrículo esquerdo estimada pelo ecocardiograma com estresse com dobutamina em pacientes com EAo BFBG. Os pacientes foram selecionados no ambulatório de valvopatias do InCor HC-FMUSP e todos foram submetidos aos ecocardiograma com estresse com dobutamina, que estratificou os pacientes em 3 grupos: com reserva contrátil (RC+, 30 pacientes, 66 [59-74] anos, 76% homens), sem reserva contrátil (RC-, 13 pacientes, 67 [61-73] anos, 100% homens) e estenose aórtica

pseudo-importante (que foram excluídos das análises). Todos os pacientes foram submetidos à realização de ecocardiograma tridimensional, ressonância magnética com mapa T1 (para avaliação da fibrose intersticial determinada pela fração de volume extracelular do miocárdio [ECV e iECV, quando indexado pelo volume diastólico final do ventrículo esquerdo]) e exames laboratoriais (troponina I e BNP). Não encontramos diferenças entre os grupos RC+ e RC- em relação a troponina I (0,047 [0,026-0,100] vs 0,042 [0,013-0,169] ng/ml, $p=0,896$) e BNP (378 [154-623] vs 585 [66-1163] pg/ml, $p=0,919$). Em relação aos dados ecocardiográficos, a AVA foi menor no grupo RC+ comparado com o grupo RC-, independentemente do método utilizado (AVA pelo Simpson: 0,80 [0,60-0,92] vs 0,95 [0,85-0,97] cm², $p=0,020$; AVA 3D: 0,70 [0,60-0,90] vs 0,87 [0,82-0,94] cm², $p=0,022$). Quanto a ressonância magnética, não houve diferença entre os grupos em relação à massa de fibrose pelo realce tardio (5,5 [0,1-12,7] vs 5,0 [0,0-15,0] g, $p=0,782$), pelo ECV (28,4 [26,1-31,3] vs 28,9 [27,3-33,5] %, $p=0,314$) ou pelo iECV (36,5 [26,3-41,2] vs 30,7 [21,6-47,1] ml/m², $p=0,386$). Não encontramos correlação entre a reserva contrátil e ECV ($r= -0,161$, $p=0,309$) ou iECV ($r= 0,139$, $p=0,379$). Na análise multivariada, AVA (OR: 0,606, IC 95%: 0,396-0,925, $p=0,020$ [para cada aumento de 0,05 cm²]) e insuficiência mitral funcional moderada/importante (OR: 0,122, IC 95%: 0,020-0,759, $p=0,024$), foram os únicos preditoras de reserva contrátil. Dessa maneira, não encontramos, no presente estudo, fatores laboratoriais ou de ressonância magnética que influenciassem na reserva contrátil aferida pelo ecocardiograma com estresse com dobutamina. A AVA e insuficiência mitral funcional moderada/importante foram os únicos preditores de reserva contrátil encontrados e a fibrose intersticial difusa medida pelo ECV e iECV não foi

suficiente para explicar a resposta ventricular durante o ecocardiograma com estresse com dobutamina.

DESCRITORES: Estenose da Valva Aórtica; Imagem por Ressonância Magnética; Função Ventricular; Ecocardiografia; Fibrose; Ecocardiografia sob Estresse.

SUMMARY

Rosa VEE. *Contribution of cardiac magnetic resonance imaging (T1-mapping) and three-dimensional echocardiography in the evaluation of contractile reserve in patients with severe low-gradient aortic stenosis with reduced ejection fraction* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

Low-flow, low-gradient aortic stenosis with reduced ejection fraction (LFLG-AS) is defined by the combination of an aortic valve area (AVA) compatible with severe aortic stenosis ($\leq 1.0 \text{ cm}^2$ or $\leq 0.6 \text{ cm}^2$), low transaortic mean gradient ($<40 \text{ mmHg}$) and reduced left ventricular ejection fraction ($<50\%$). This presentation is one of the major diagnostic challenge in patients with valvular heart diseases due to the difficulty in differentiating the patients with truly severe aortic stenosis from those with pseudo-severe (moderate) aortic stenosis. For this purpose, dobutamine stress echocardiogram is the gold standard method; however, there is a need for the presence of ventricular contractile reserve (an increase of 20% in the left ventricular stroke volume) for an adequate assessment of the anatomic valve severity. The present study evaluated the influence of echocardiographic, laboratory and T1-mapping magnetic resonance parameters in the presence or absence of left ventricular contractile reserve estimated by dobutamine stress echocardiography in patients with LFLG-AS. Patients were selected in the InCor HC-FMUSP valvopathy outpatient clinic and all patients underwent dobutamine stress echocardiography, which stratified patients into three groups: presence of contractile reserve (RC+, 30 patients, 66 [59-74] years, 76% men), absence of contractile reserve (RC-, 13 patients, 67 [61-73] years, 100% men) and pseudo-severe aortic stenosis (who were excluded from the analysis). All patients underwent a three-dimensional echocardiogram, T1-mapping magnetic resonance (for the evaluation of

interstitial fibrosis, determined by myocardial extracellular volume fraction [ECV and iECV, when indexed by left ventricular end-diastolic volume]) and laboratory (troponin I and BNP). We did not find differences between the RC + and RC- groups in relation to troponin I (0.047 [0.026-0.100] vs 0.042 [0.013-0.169] ng/ml, $p=0.866$) and BNP (378 [154-623] vs 585 [66-1163] pg/ml, $p=0.919$). Regarding echocardiographic data, AVA was lower in the RC + group compared to the RC- group, regardless of the method (Simpson's AVA: 0.80 [0.60-0.92] vs 0.95 [0.85-0.97] cm², $p=0.020$, 3D AVA: 0.70 [0.60-0.90] vs. 0.87 [0.82-0.94] cm², $p=0.022$). Regarding magnetic resonance data, there was no difference between the groups in relation to the fibrosis mass fibrosis measured by late gadolinium enhancement (5.5 [0.1-12.7] vs 5.0 [0.0-15.0] g, $p=0.782$), by ECV (28.4 [26.1-31.3] vs 28.9 [27.3-33.5]%, $p=0.314$) or by iECV (36.5 [26.3-41.2] vs 30.7 [21.6-47.1] ml/m², $p=0.386$). We found no correlation between the contractile reserve and ECV ($r= -0.161$, $p=0.309$) or iECV ($r= 0.139$, $p=0.379$). In the multivariate analysis, AVA (OR: 0.606, IC 95%: 0.396-0.925, $p=0.020$ [for each increase of 0.05 cm²]) and moderate/severe functional mitral regurgitation (OR: 0.122, 95% CI: 0.020-0.759, $p=0.024$) were the only contractile reserve predictors. Thus, in the present study, we found no laboratory or magnetic resonance factors that have influenced the contractile reserve measured by dobutamine stress echocardiography. AVA and moderate/severe functional mitral regurgitation were the only predictors of contractile reserve found in this study, and diffuse interstitial fibrosis measured by ECV and iECV was not sufficient to explain left ventricular response during dobutamine stress echocardiography.

DESCRIPTORS: Aortic Valve Stenosis; Magnetic Resonance Imaging; Ventricular Function; Echocardiography; Fibrosis; Echocardiography, Stress.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Estado atual de conhecimento

A Estenose aórtica (EAo) baixo-fluxo, baixo-gradiente com fração de ejeção reduzida (BFBG) é definida pela combinação de uma área valvar aórtica (AVA) compatível com EAo importante ($\leq 1,0 \text{ cm}^2$ ou $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ se indexada pela superfície corpórea) com baixo gradiente transaórtico (gradiente médio $< 40 \text{ mmHg}$) e fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE) baixa ($< 50\%$)¹⁻⁷. Esta apresentação, definida como estágio D2 na evolução da EAo pela American College of Cardiology / American Heart Association (ACC/AHA)¹, ocorre em cerca de 5 a 10% dos pacientes com EAo e é um dos maiores desafios diagnósticos em pacientes com doenças valvares^{8, 9}. Esta situação decorre da dificuldade em diferenciar os pacientes que apresentam EAo verdadeiramente-importante (VImp), onde a disfunção ventricular decorre de *afterload mismatch* excessivo e o ventrículo não consegue gerar um gradiente sistólico, daqueles com EAo pseudo-importante (PImp), ou seja, a EAo é moderada e o fator predominante é a doença do miocárdio, sendo a gravidade da EAo superestimada devido a abertura incompleta da válvula. A definição da gravidade anatômica valvar é de extrema importância, dado que pacientes com EAoVImp beneficiam-se de intervenção valvar enquanto pacientes com EAoPImp, até o presente momento, beneficiam-se de tratamento clínico/medicamentoso^{1,10-12}. Além disso, de acordo com alguns estudos iniciais, a mortalidade cirúrgica nos pacientes com BFBG é alta, variando entre

6 a 33%, a depender do risco operatório e da presença ou ausência de reserva contrátil (RC) ^{8, 10, 12-19}. Desta maneira, de acordo com as evidências atuais, é de extrema importância identificar o subgrupo em que se encontra o paciente com BFBG principalmente para indicação do tratamento adequado.

1.2 Ecocardiograma com estresse com dobutamina e importância da reserva contrátil

DeFillipi et al ²⁰ foram os primeiros a demonstrarem o uso do ecocardiograma com estresse com dobutamina (EcoS) para distinguir os casos de EAoVImp e selecionar os candidatos ao tratamento cirúrgico. Atualmente, o EcoS é o método padrão-ouro na avaliação dos pacientes com BFBG e único método para avaliação da RC, sendo recomendado pelas diretrizes ACC/AHA - European Society of Cardiology / European Association for Cardio-Thoracic Surgery (ESC/EACTS) - SBC ¹⁻⁵.

Com baixas doses do fármaco (até 20 µg/kg/min) avaliamos inicialmente a presença de RC, definida como um aumento de 20% no volume ejetado (*stroke volume*) após a dose máxima tolerada de dobutamina. Aqueles com RC (EAoRC+) que têm aumento da AVA e manutenção do gradiente médio são definidos como EAoPImp, enquanto aqueles que apresentam redução ou manutenção da AVA e aumento do gradiente médio são definidos como EAoVImp ²¹. Entretanto, aproximadamente 1/3 dos pacientes tem diagnóstico inconclusivo nesse teste pela incapacidade de responder à dobutamina e

aumentar a contratilidade ventricular. Tais pacientes são descritos como Sem Reserva Contrátil (EAoRC-) e formam um subgrupo de característica intrigante. Estes pacientes parecem ter uma mortalidade operatória marcadamente mais alta (20 a 33%) comparada com aqueles EAoRC+ (5 a 8%) nos primeiros trabalhos publicados na literatura ^{12, 17, 19, 21, 22}. Ainda assim, pacientes com EAoRC- apresentam maior a sobrevida a longo prazo se submetidos à troca valvar do que aqueles em tratamento clínico/medicamentoso, apesar da alta mortalidade operatória ²². Adicionalmente, nos pacientes EAoRC- que sobrevivem à cirurgia ou ao implante de bioprótese aórtica transcater (TAVI), a melhora da FEVE pós-operatória, assim como as taxas de sobrevivência tardias, são semelhantes as dos pacientes EAoRC+ ^{17, 23}. Algumas das hipóteses para a ausência de RC são: pós-carga excessiva atenuando a resposta ventricular à dobutamina, presença de doença arterial coronariana significativa ou a presença de fibrose miocárdica ventricular extensa (focal ou difusa) ²⁴⁻²⁷.

Assim sendo, a avaliação da RC pelo EcoS é útil para definição da gravidade anatômica da EAo, mas não permite prever a recuperação da função ventricular, melhora no status dos sintomas e sobrevivência tardia após a intervenção valvar ^{10, 12, 16, 17, 19, 22, 23}. Conseqüentemente, a ausência de RC não deveria impedir a troca valvar em pacientes sintomáticos com BFBG e novos métodos diagnósticos devem ser avaliados nesse grupo de pacientes ^{12,}

1.3 Ecocardiograma tridimensional

A ecocardiografia evoluiu muito nos últimos anos e o ecocardiograma tridimensional (3D) é uma das tecnologias disponíveis mais modernas na prática clínica. Tentativas de gravar e disponibilizar imagens ecocardiográficas em 3D foram relatadas, primeiramente, nos anos sessenta do século XX ²⁸, porém, foi no início dos anos 90 que Sheikh e colaboradores desenvolveram o primeiro ecocardiograma 3D em tempo real ²⁹. Este método tem se mostrado promissor em relação à ecocardiografia convencional, em diversos aspectos: 1) melhor mensuração de volumes e funções cavitárias, 2) obtenção de imagem mais anatômica e 3) melhor avaliação da gravidade de algumas valvopatias ³⁰. Dado que a presença da RC depende da avaliação do volume ejetado (stroke volume), a mensuração mais precisa da via de saída do ventrículo esquerdo e dos volumes sistólico e diastólico finais poder trazer mais informações anatômicas e funcionais sobre a RC. Além disso, na EAo, a “pós-análise de imagem fundamental”, obtida pelo processo *Full-Volume*, permite alinhar o eixo aórtico a vários planos de corte da valva e, assim, estabelecer com maior precisão a superfície de abertura da mesma ^{31, 32}. Além disso, a AVA pode ser obtida utilizando o volume sistólico obtido pela volumetria 3D ou, indiretamente, empregando-se a fórmula de Zamorano ^{33, 34}. Tais características podem auxiliar no entendimento da fisiopatologia de pacientes com BFBG e fornecer dados sobre a RC e diagnóstico em pacientes com EAoRC-.

1.4 Ressonância magnética cardíaca com mapa T1

A ressonância magnética cardiovascular tem se mostrado de utilidade cada vez maior para a avaliação de doenças cardiovasculares. Trata-se de um método que não utiliza radiação ionizante e possibilita a formação de imagem com alta resolução tanto espacial como temporal, permitindo dessa forma, não só a caracterização da doença, mas também seu possível impacto na função cardíaca ³⁵. Através da cinerressonância, a visualização da valva aórtica pode ser obtida de forma precisa e é capaz de fornecer não só a gravidade da estenose pela medida da AVA, como também informações sobre a etiologia da estenose. A ressonância magnética avalia a gravidade da EAO através de duas formas: 1) avaliação da velocidade de fluxo pelo orifício valvar, calculando gradiente entre a aorta e ventrículo esquerdo (equação de Bernoulli modificada) ou a AVA através da equação da continuidade, 2) planimetria direta do orifício valvar aórtico ³⁵. Além disso, a ressonância auxilia a estratégia cirúrgica, por permitir melhor visualização dos folhetos valvares e suas características além da detecção da fibrose miocárdica associada à valvopatia e a viabilidade do miocárdio ³⁶. Através da técnica Mapa T1, recentemente descrita, a ressonância magnética é capaz de visualizar e quantificar melhor o grau de fibrose miocárdica intersticial, ou seja, que apresenta disposição difusa, com melhor resolução espacial do que o realce tardio com Gadolínio ^{36, 37}. No momento, a principal hipótese para a explicação da ausência de RC é a fibrose miocárdica focal ou intersticial excessiva. Entretanto, até o presente

momento, não há na literatura nenhum dado sobre tal assunto em pacientes com BFBG e nenhum dado definitivo que elucide os mecanismos da ausência de RC no EcoS. Desta maneira, a ressonância magnética com realce tardio e com Mapa T1 pode trazer informações importantes para o diagnóstico do BFBG e para o entendimento fisiopatológico da doença.

1.5 Troponina, Peptídeo Natriurético Cerebral e Proteína C Reativa

Alguns estudos demonstraram que pequenas elevações da troponina plasmática correlacionam-se à ocorrência de eventos cardiovasculares adversos e à sobrevida. Assim, o aumento da troponina associou-se a pior prognóstico, tanto em doentes com doença cardíaca isquêmica estável, como numa série de outras situações, a saber: doentes críticos, na insuficiência cardíaca ou renal, tromboembolismo pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica e possivelmente na doença valvar ³⁸.

A inflamação tem um papel importante na patogenia e progressão da insuficiência cardíaca. Análises multivariadas indicaram que o aumento do nível sérico da Proteína C Reativa (PCR) é, também, um fator independente de mau prognóstico em portadores de insuficiência cardíaca. O estudo Framingham, inclusive, demonstrou aumento do risco de insuficiência cardíaca em idosos com níveis elevados de PCR ^{39, 40}.

O peptídeo natriurético cerebral (BNP) tem sido utilizado como importante biomarcador em cardiologia, sobretudo para diagnóstico e

acompanhamento de portadores de insuficiência cardíaca ou dispneia de origem desconhecida. Em doença valvar, entretanto, ainda há poucos estudos avaliando o papel do BNP com marcador de piora clínica ou funcional (disfunção ventricular sistólica ou diastólica do ventrículo esquerdo) ⁴¹. Níveis plasmáticos elevados de BNP são associados com piores desfechos independentemente da gravidade da EAo, da ausência de RC e do tipo de tratamento ⁴². Esse simples biomarcador pode então ser útil para melhorar a estratificação de risco em pacientes com BFBG.

Assim sendo, julgamos importante a inclusão deste marcador, assim como da troponina e da PCR para identificar se há alguma correlação de gravidade e função ventricular no pré e pós-operatório de portadores de BFBG.

2. JUSTIFICATIVA E RACIONAL

O presente estudo justifica-se pela carência de métodos que possam contribuir na identificação da RC em pacientes com BFBG, além de confirmar o valor diagnóstico e prognóstico da RC.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

O objetivo principal deste trabalho é avaliar a influência da fibrose miocárdica medida pela ressonância magnética com mapa-T1 na ausência de RC pelo EcoS, além de avaliar as informações obtidas pelo ecocardiograma 3D em relação a este mesmo parâmetro.

3.2 Objetivos secundários

Os objetivos secundários é a avaliação do prognóstico tardio, através da verificação do comportamento de marcadores laboratoriais, do remodelamento reverso, da função ventricular esquerda e da porcentagem relativa de fibrose no pós-operatório tardio em relação ao período pré-operatório.

4. MÉTODOS

4.1 Delineamento do estudo

Foram incluídos, de forma prospectiva, 54 pacientes que apresentam EAo BFBG, sintomáticos ou não, selecionados no Ambulatório da Unidade Clínica de Valvopatias do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de junho de 2014 a janeiro de 2017.

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação clínica e laboratorial, além dos três métodos diagnósticos: ecocardiograma 3D, ressonância nuclear magnética com mapa T1 e EcoS, sendo esse último o padrão ouro para definir o diagnóstico e presença de RC.

Dados clínicos descritos incluíram idade, sexo, superfície corpórea, sintomas, uso de medicações, além de diagnósticos documentados de fatores de risco cardiovascular como hipertensão arterial, diabetes, fibrilação atrial e doença arterial coronária.

A gravidade anatômica foi definida através do EcoS naqueles pacientes com EAoRC+, sendo que nos pacientes com aumento no gradiente médio (> 40 mmHg) e AVA inalterada ($\leq 1,0$ cm²) durante o estresse, a EAo foi definida como EAoVImp. Naqueles que o gradiente médio permaneceu baixo (< 40 mmHg), e a área valvar aumentou ($> 1,0$ cm²) apesar do volume de ejeção maior, a EAo foi considerada EAoPImp e estes pacientes foram excluídos das análises²¹.

Nos pacientes com EAoRC-, o EcoS não é suficiente para definição da gravidade anatômica. Nestes casos, foi necessária a realização do escore de cálcio valvar pela tomografia computadorizada de tórax (≥ 1200 AU no sexo feminino e ≥ 2000 AU no sexo masculino definem EAo importante) ⁴³⁻⁴⁵. Pacientes EAoRC-, com escore de cálcio valvar baixo e sem outra justificativa para a FEVE reduzida foram avaliados em reunião do *Heart Team* institucional e, se indicada a intervenção valvar, a gravidade anatômica foi confirmada no intraoperatório.

Os pacientes que apresentaram confirmação diagnóstica de EAo importante com condições satisfatórias para cirurgia foram encaminhados para tratamento cirúrgico convencional pela equipe assistencial ambulatorial. Na presença de contra-indicação ao procedimento, foi analisada a possibilidade de tratamento percutâneo, caso contrário, indicado tratamento clínico. Uma vez identificados os pacientes com indicação de tratamento cirúrgico da valva aórtica, estes seguiram a rotina de pré-operatório da equipe de valvopatia do InCor HC FMUSP. Tais paciente foram submetidos à cineangiocoronariografia e a presença de doença arterial coronária foi definida pela presença de estenose luminal maior que 50% nas artérias epicárdicas principais. A escolha do tipo de prótese a ser implantada foi individualizada, respeitando sempre a vontade do paciente. Os pacientes foram submetidos no intraoperatório à biópsia endomiocárdica na região lateral do ventrículo esquerdo. A avaliação do grau porcentual de fibrose obtido pela patologia (padrão-ouro) será comparada com a observada pela ressonância magnética cardíaca com Mapa T1, porém tais resultados serão tema de um subestudo deste protocolo ("Caracterização da hipertrofia dos cardiomiócitos e remodelagem ventricular

pela ressonância cardíaca em pacientes portadores de estenose valvar aórtica grave” conduzido por Thamara Carvalho Moraes, CAAE 102166.13.4.0000.0068).

Após 6 a 8 meses da intervenção valvar, são repetidos os exames ecocardiograma 3D e ressonância magnética cardíaca com mapa T1, além dos exames laboratoriais. Além disso, foram analisados dados relacionados ao procedimento, mortalidade em 30 dias e 1 ano, além de outras complicações do procedimento, incluindo endpoint composto de morte + classe funcional III/IV + reinternação em 30 dias.

Todos os pacientes foram informados sobre as características do protocolo e dos procedimentos a serem realizados, além de assinarem um termo de consentimento livre e esclarecido previamente aprovado pela Comissão Científica e de Ética para Análise de Projeto de Pesquisa do Instituto do Coração HC FMUSP e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas (CAPPesq) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

4.2 Critérios de inclusão

Presença de EAo BFBG, definida como $AVA \leq 1,0 \text{ cm}^2$ ou $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ se indexada pela superfície corpórea, com baixo gradiente transaórtico (gradiente médio $< 40 \text{ mmHg}$) e FEVE $< 50\%$, em classe funcional de I a IV pela New York Heart Association (NYHA).

4.3 Critérios de exclusão

Serão excluídos pacientes com outra valvopatia primária importante concomitante, portadores de marcapasso definitivo, contraindicação à realização da ressonância magnética ou aqueles com EAoPImp após a realização do EcoS. Também serão excluídos das análises aqueles que não puderem realizar todos exames do protocolo após a inclusão.

4.4 Avaliação ecocardiográfica

A análise ecocardiográfica foi conduzida pelo mesmo examinador, sendo realizada no período pré-operatório e após 6 a 8 meses da intervenção. O exame foi realizada com o paciente em decúbito lateral esquerdo e utilizado equipamento comercialmente disponível, apresentando transdutor setorial eletrônico multifrequencial, com recurso de Doppler pulsado, Doppler contínuo, Doppler tecidual e mapeamento de fluxo em cores. Os exames foram realizados de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia ^{15, 46-48}. Foram obtidas pelo menos três medidas de cada variável, sendo utilizada a média dos valores de cada uma.

As variáveis ecocardiográficas avaliadas foram:

- 1) Espessura do septo e da parede posterior do ventrículo esquerdo no final da diástole, para cálculo do índice de massa ventricular esquerda (de acordo com formulação de Devereux).
- 2) Função sistólica ventricular esquerda, através do cálculo da FEVE de acordo com a regra de Simpson (medida bidimensional).
- 3) AVA, pela equação de continuidade.
- 4) Função diastólica ventricular esquerda.

O EcoS farmacológico incluiu a análise ecocardiográfica em repouso completa além monitorização dos batimentos cardíacos, saturação de oxigênio e eletrocardiograma, segundo os protocolos internacionais ¹⁵. A infusão de dobutamina é iniciada na dose de 5 µg/kg/min, sendo acrescentados outros 5 µg/kg/min a cada 3 minutos até alcançar a dose total de até 20 µg/kg/min ¹⁵. A RC é definida como um aumento de 20% no volume ejetado (*stroke volume*) após a dose máxima do fármaco tolerada. Nos pacientes EAoRC+, se houver um aumento no gradiente médio (> 40 mmHg) enquanto a AVA permanecer inalterada ($\leq 1,0 \text{ cm}^2$), a EAo será definida como EAoVImp. Se o gradiente permanecer baixo (< 40 mmHg), apesar do volume de ejeção maior e a AVA aumentar (> 1,0 cm²), a EAo será considerada EAoPImp e estes pacientes são excluídos das análises. Se não houver aumento no volume de ejeção em pelo menos 20%, a gravidade da EAo não poderá ser estabelecida e o paciente terá o diagnóstico de EAoRC- ²¹. Pacientes em uso de betabloqueadores e/ou digitálicos tiveram essas medicações suspensas ou reduzidas à mínima dose tolerável. O diâmetro da via de saída do ventrículo esquerdo foi considerado constante nos diferentes estados de fluxo e os valores basais foram utilizados para o cálculo do volume ejetado. Em pacientes com fibrilação atrial, todos os

parâmetros relacionados à RC foram medidos em uma média de 10 batimentos cardíacos consecutivos^{48, 49}.

Os critérios de interrupção da administração do fármaco são:

- a) angina progressiva,
- b) depressão maior que 2 mm do segmento ST no eletrocardiograma de controle,
- c) aparecimento de alteração da contratilidade segmentar ao ecocardiograma,
- d) arritmia importante,
- e) efeitos colaterais intoleráveis,
- f) nível de 85% da frequência cardíaca máxima ou
- g) infusão da dose máxima do fármaco.

A análise ecocardiográfica 3D foi conduzida pelo mesmo examinador, o qual não teve acesso ao resultado do EcoS. A avaliação foi realizada com o paciente em decúbito lateral esquerdo, com equipamento comercialmente disponível (Epic, Philips Ultrasound, Andover, MA, USA com transdutor de 5-MHz). Foram analisados:

- a) Ventrículo esquerdo:
 - a.i) Volume diastólico final do ventrículo esquerdo,
 - a.ii) Volume sistólico final do ventrículo esquerdo,
 - a.iii) FEVE,
 - a.iv) Índice de volume diastólico 3D do ventrículo esquerdo,
 - a.v) Índice do volume sistólico 3D do ventrículo esquerdo,
 - a.vi) Massa 3D,
 - a.vii) Índice de massa 3D,
 - a.viii) Impedância válvulo-arterial.

b) Valva Aórtica:

b.i) AVA / Grau de gravidade da estenose por planimetria 3D,

b.ii) Caracterização da valva aórtica.

Avaliação da contratilidade segmentar foi realizada utilizando-se cortes multiplanares obtidos com transdutor 3D, analisados por técnicas derivadas do Doppler tecidual (Strain e Tissue-Tracking) e pelo Strain Bidimensional (speckle tracking) com quantificação do pico sistólico de cada segmento miocárdico do ventrículo esquerdo.

4.5 Avaliação pela ressonância magnética cardíaca

A ressonância magnética cardíaca com a técnica do Mapa T1 foi realizada em aparelho Phillips 1,5 Tesla (Achieva, Philips, Best, The Netherlands), com bobina cardiovascular, no período pré-operatório e após 6 a 8 meses da intervenção. Inicialmente, foram realizadas as aquisições habituais com *steady state free precession*, formando a imagem em cine, durante um período de apnéia e as análises foram realizadas com o software CVi42 (Circle CVI, Calgary, Canada). As dimensões do ventrículo esquerdo, massa miocárdica (indexada pela área de superfície corpórea), índices de volumes do ventrículo esquerdo e FEVE foram aferidas a partir de cortes do eixo curto nos momentos de volume sistólico final e volume diastólico final. A imagem de realce tardio foi realizada 20 minutos após a infusão de bolus de gadolínio-DTPA na dose de 0,1 mmol/kg com a utilização de bomba injetora, através de

acesso venoso periférico. As sequências de pulsos foram sincronizadas ao eletrocardiograma, visando a aumentar as taxas de sinal-ruído e melhorar a qualidade das imagens.

As medidas de T1 foram realizadas antes da injeção de contraste e 5, 10, 15, 20 e 30 minutos após injeção do contraste paramagnético, utilizando protocolo de sequência de inversão Look Locker modificada (da sigla em inglês MOLLI) sincronizada ao eletrocardiograma, previamente descrita ³⁵. Como alguns pacientes apresentavam áreas de realce tardio, realizamos análises incluindo e excluindo todas as áreas de fibrose focal. Delineações endocárdicas e epicárdicas foram traçadas manualmente em todas imagens dos 3 segmentos no eixo curto. Na primeira análise, calculamos o valor do T1 em cada segmento, o que resultou um T1 global do miocárdio (pré e pós-gadolíneo). Na segunda análise, utilizamos regiões de interesse em áreas sem realce tardio e o T1 do miocárdio foi calculado excluindo as áreas de fibrose focal. Em ambas análises, colocamos uma região de interesse na cavidade cardíaca para o cálculo do T1 do sangue. Em pacientes com fibrilação atrial, as aquisições de imagem do mapa T1 foram repetidas e uma média dos valores do T1 foi calculada nas sequências pré e pós-gadolíneo ⁵⁰. Além disso, todos pacientes apresentavam frequência cardíaca controlada (entre 60 e 90 bpm) no momento da realização do exame.

A partir da aferição dos respectivos T1, foi calculada a fração de volume extracelular (ECV). O ECV representa a parcela de tecido extracelular e, portanto, de fibrose miocárdica difusa. Esta variável é dada em forma de porcentagem de área. O ECV foi calculado a partir das medidas do mapa T1 do sangue e miocárdio do pré e pós-injeção do gadolíneo e ajustado pelo

hematócrito do paciente (coletado no mesmo dia do exame), com a fórmula que segue: $ECV_{mioc} = (1 - \text{hematócrito}) \times \Delta R1_{mioc} / \Delta R1_{sangue}$ (onde $\Delta R1$ é $[1/T1 \text{ pré-contraste} - 1/T1 \text{ pós-contraste}]$). Já o iECV, variável que representa a carga total de fibrose do ventrículo esquerdo, foi calculado através da fórmula: $iECV = ECV (\%) \times \text{volume miocárdico diastólico final diastólico do ventrículo esquerdo indexado pela superfície corporal}$ ⁵¹.

Os seguintes itens também foram avaliados:

- 1) dimensões, análise segmentar e função de ventrículo esquerdo,
- 2) grau e caracterização de fibrose miocárdica,
- 3) AVA, gradiente transvalvar aórtico, fluxo aórtico, fluxo regurgitante aórtico e fração regurgitante aórtica,
- 4) investigação de comprometimento de demais valvas.

A aquisição e as análises das imagens de ressonância magnética foram realizadas pela equipe médica especializada em ressonância cardiovascular do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, estando os mesmos “cegos” em relação aos dados clínicos dos pacientes.

4.6 Avaliação laboratorial

Todos pacientes foram submetidos à coleta dos seguintes exames: hemograma completo, função renal, dosagem de eletrólitos, coagulograma, BNP (ADVIA Centaur[®], Siemens Medical Solutions Diagnostic, Los Angeles,

CA, USA), PCR e troponina I (ADVIA Centaur® Tnl-Ultra, Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, NY, USA). Tais exames foram coletados em 3 momentos:

- até 30 dias antes da cirurgia (quando indicada),
- em até 30 dias após a cirurgia,
- 6 a 8 meses após a cirurgia.

4.7 Avaliação histológica

A escolha da região biopsiada (região lateral do ventrículo esquerdo) foi considerada pelo grau de segurança que a localização oferece, pois nessa região não há feixe de condução. A fixação do material foi feita em formol tamponado a 10%. As reações realizadas foram tricômio de Masson para avaliação da fibrose miocárdica, Picrosirius para colágeno e Orceína para fibras elásticas. As frações dos volumes de fibrose miocárdica foram quantificadas por videomorfometria, utilizando um sistema de análise de imagens (Quantimet 520 ImageAnalysis System- Cambridge Instruments, Cambridge, UK). A quantificação da fração dos volumes de fibrose miocárdica foi calculada pela razão entre a área corada positivamente para fibrose e a área total do miocárdio. O endocárdio não foi considerado. As medidas foram realizadas nos cortes seriados em todos os campos observados na microscopia óptica com aumento de 10x. As fibras do colágeno que estarão de cor azul foram identificadas e sua proporção em relação ao restante do

miocárdio calculado. Com a imagem projetada no quantimet, pelo sistema de acionar as cores, pode-se ressaltar o azul do Tricrômico de Masson e editar a fibrose, recortando e eliminando o endocárdio e fibrose endocárdica. A fração de volume do colágeno intersticial foi aquela correspondente à razão porcentual do tecido corado, positivamente as fibras do colágeno e do miocárdio em cada campo examinado com lente objetiva de 10x.

5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis contínuas foram apresentadas como média \pm desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil). As variáveis categóricas foram apresentadas como porcentagens. Teste T, teste de Mann-Whitney, teste chi-quadrado ou teste exato de Fisher foram aplicados para variáveis contínuas ou categóricas, conforme apropriado. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para testar a normalidade das variáveis. Coeficientes de correlação de Pearson ou Spearman foram utilizados para correlação dos dados, conforme apropriado. Análise de regressão logística foi utilizada para avaliar os preditores de RC e de endpoint composto em 30 dias (morte + dispneia NYHA classe funcional III/IV + reinternação). Variáveis com valor de $p < 0,10$ na análise univariada foram adicionadas ao modelo multivariado. Análise de concordância entre métodos de Bland-Altman foi utilizada na comparação entre ecocardiograma 2D, ecocardiograma 3D e ressonância magnética cardíaca. Todos os testes foram bicaudais e um valor de $p < 0,05$ foi utilizado para indicar significância estatística. Curva de Kaplan Meier foi utilizada para demonstrar a distribuição da mortalidade em relação ao tempo. O software SPSS versão 20 (IBM, Armonk, New York, USA) foi utilizado para analisar os dados.

6. RESULTADOS

Foram incluídos 54 pacientes, sendo que 6 evoluíram a óbito antes da realização de todos os exames iniciais do estudo e 5 apresentaram EAoPImp no EcoS. Apresentaremos os dados de 43 pacientes que completaram todas as etapas iniciais do estudo (EcoS, ecocardiograma 3D, ressonância magnética com Mapa T1 e exames laboratoriais). Destes, EAoRC+ foi confirmada em 30 pacientes (69,8%) e 13 pacientes (30,2%) apresentavam EAoRC-. Dentre os pacientes EAoRC-, a mediana do escore de cálcio valvar foi 2600 [1497-5875] AU.

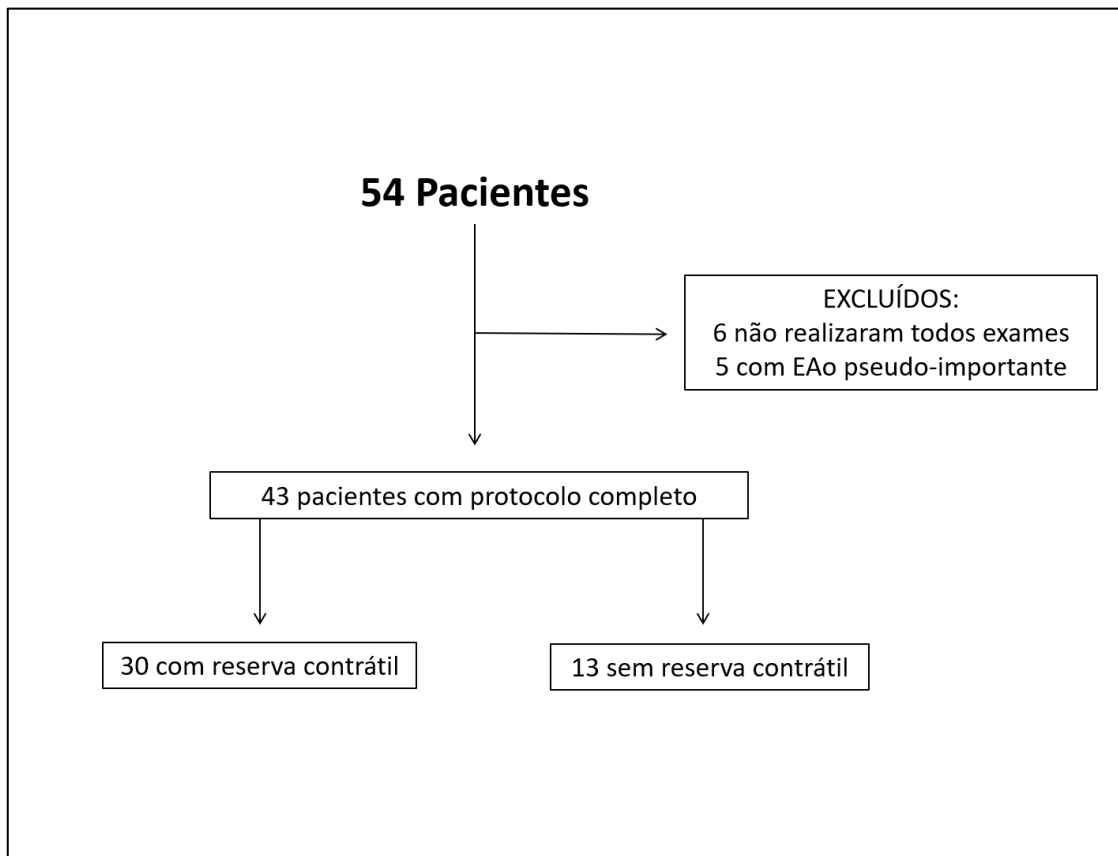


Figura 1- Fluxograma do estudo

6.1 Características basais dos pacientes

As características clínicas dos pacientes estão descritas na **Tabela 1**. A mediana etária dos 43 pacientes foi 67 [60-74] anos e 83,7% eram do sexo masculino. Todos apresentavam EAo de etiologia degenerativa. Encontramos uma alta prevalência de comorbidades, tais como hipertensão arterial (69,8%), diabetes mellitus (41,9%) e fibrilação atrial (25,6%). Dezesesseis pacientes (38,1%) apresentavam doença arterial coronária e 6 pacientes (14,0%) já haviam sido submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio. Não encontramos diferenças demográficas entre os grupos com EAoRC+ e EAoRC-. Exames laboratoriais também estão demonstrados na **Tabela 1**. A mediana da taxa de filtração glomerular foi de 54,9 [40,9-63,9] ml/min, troponina I foi 0,045 [0,025-0,109] ng/ml e BNP foi 395 [141-695] pg/ml. Não houve diferenças laboratoriais entre os grupos, com exceção do hematócrito, maior no grupo sem RC (EAoRC+ 40 [38-41] vs EAoRC- 44 [40-46] %; $p=0,035$).

Tabela 1- Características clínicas da população estudada

Variável	Geral (n = 43)	Reserva Contrátil + (n = 30)	Reserva Contrátil - (n = 13)	P
Dados Clínicos				
Idade, anos	67 [60-74]	66 [59-74]	67 [61-73]	0,681
Área de superfície corpórea, m ²	1,81 [1,72-1,92]	1,75 [1,67-1,92]	1,88 [1,77-1,93]	0,149
Sexo masculino, n (%)	36 (83,7)	23 (76,7)	13 (100,0)	0,082
Diabetes Mellitus, n (%)	18 (41,9)	12 (40,0)	6 (46,2)	0,707
Hipertensão, n (%)	30 (69,8)	23 (76,7)	7 (53,8)	0,163
Fibrilação atrial, n (%)	11 (25,6)	6 (20,0)	5 (38,5)	0,262
Doença arterial coronária, n (%)	16 (38,1)	10 (33,3)	6 (50,0)	0,483
RM prévia, n (%)	6 (14,0)	5 (16,7)	1 (7,7)	0,649
EuroSCORE II, %	2,19 [1,54-4,64]	2,40 [1,48-5,09]	2,19 [1,60-3,77]	0,836
STS, %	2,46 [1,63-3,93]	2,33 [1,61-5,52]	2,46 [1,62-3,38]	0,570
Sintomas				
NYHA III/IV, n (%)	22 (51,2)	15 (50,0)	7 (53,8)	0,817
Angina, n (%)	11 (25,6)	10 (33,3)	1 (7,7)	0,129
Síncope, n (%)	3 (7,0)	3 (10,0)	0 (0,0)	0,542
Medicações				
iECA ou BRA, n (%)	31 (72,1)	20 (66,7)	11 (84,6)	0,290
Beta-bloqueador, n (%)	23 (53,5)	15 (50,0)	8 (61,5)	0,486
Antiagregante plaquetário, n (%)	25 (58,1)	19 (63,3)	6 (46,2)	0,294
Diuréticos, n (%)	37 (86,0)	26 (86,7)	11 (84,6)	1,000
Estatina, n (%)	31 (72,1)	22 (73,3)	9 (69,2)	1,000
Digoxina, n (%)	10 (23,3)	5 (16,7)	5 (38,5)	0,140
Anticoagulante oral, n (%)	11 (25,6)	5 (16,7)	6 (46,2)	0,061
Eletrocardiograma				
Bloqueio de ramo esquerdo, n (%)	13 (30,2)	8 (26,7)	5 (38,5)	0,485
Bloqueio de ramo direito, n (%)	2 (4,7)	1 (3,3)	1 (7,7)	0,518
Dados laboratoriais				
Hematócrito, %	41 [38-44]	40 [38-41]	44 [40-46]	0,035
Creatinina, mg/dl	1,32 [1,13-1,60]	1,29 [1,05-1,60]	1,34 [1,24-1,68]	0,328
TFG, ml/min	54,9 [40,9-63,9]	56,0 [40,7-64,1]	53,3 [41,9-63,9]	0,958
Troponina I, ng/ml	0,045 [0,025- 0,109]	0,047 [0,026- 0,100]	0,042 [0,013- 0,169]	0,896
Proteína C reativa, mg/dl	3,17 [1,59-6,73]	2,77 [1,25-10,78]	3,94 [2,53-5,20]	0,402
Peptídeo natriurético cerebral, pg/ml	395 [141-695]	378 [154-623]	585 [66-1163]	0,919
Peptídeo natriurético cerebral > 550 pg/ml, n (%)	15 (36,6)	9 (30,0)	6 (54,5)	0,272

BRA indica bloqueador do receptor de angiotensina, iECA indica inibidor da enzima conversora de angiotensina, IRC indica insuficiência renal crônica, NYHA indica New York Heart Association, RM indica revascularização do miocárdio e TFG indica taxa de filtração glomerular.

6.2 Características ecocardiográficas

Os parâmetros ecocardiográficos estão demonstrados na **Tabela 2**. O gradiente transaórtico médio foi 25 [20-33] mmHg, velocidade de pico foi 3,2 [2,9-3,6] m/s e o índice do volume ejetado foi 34 [30,5-41,4] ml/m². Pacientes apresentaram impedância válvulo-arterial elevada (5,2 [4,7-5,7] mmHg/ml/m²) e strain longitudinal global reduzido (10 [7-12] [-] %). Quatorze pacientes (32,6%) apresentaram insuficiência mitral funcional moderada ou importante e 5 pacientes (11,6%) apresentaram insuficiência tricúspide funcional moderada ou importante.

Em relação a comparação entre os grupos com e sem RC, a AVA foi menor no grupo EAoRC+ quando comparado com o grupo EAoRC-, independentemente do método utilizado (AVA: 0,80 [0,60-0,92] vs 0,95 [0,85-0,97] cm², p=0,020, respectivamente; AVA 3D: 0,70 [0,60-0,90] vs 0,87 [0,82-0,94] cm², p=0,022, respectivamente). Não houve diferença em relação às outras características ecocardiográficas.

Tabela 2- Características ecocardiográficas da população estudada

Variável	Geral (n = 43)	Reserva Contrátil + (n = 30)	Reserva Contrátil - (n = 13)	P
Ecocardiograma Basal				
Átrio esquerdo, mm	48 [43-50]	47 [41-50]	49 [44-54]	0,254
Septo, mm	11 [9-13]	11 [9-13]	12 [10,5-12,5]	0,240
Parede posterior, mm	10 [9-12]	11 [9,7-12]	10 [9-11,5]	0,492
DDVE, mm	58 [56-64]	58 [53-64]	60 [56-61]	0,780
DSVE, mm	47 [40-52]	46 [40-53]	48 [39-52]	0,827
Massa do VE, g/m ²	143 [129-167]	145 [128-168]	135 [122-169]	0,459
PSAP, mmHg	44 [35-50]	44 [35-51]	45 [29-50]	0,735
Velocidade de pico, m/s	3,2 [2,9-3,6]	3,2 [3,0-3,6]	3,2 [2,6-3,8]	0,560
Gradiente transaórtico máximo, mmHg	41 [35-53]	42 [36-53]	41 [28-59]	0,525
Gradiente transaórtico médio, mmHg	25 [20-33]	26 [21-33]	23 [15-34]	0,208
Volume ejetado indexado, ml/m ²	34 [30,5-41,4]	35 [30-44]	33 [30-38]	0,543
FEVE pelo Simpson, %	35 [28-43]	35 [27-42]	35 [29-44]	0,398
FEVE 3D, %	31 [23-39]	31 [25-39]	31 [23-39]	0,744
VDFVE pelo Simpson, ml	193 [173-250]	208 [176-251]	185 [157-252]	0,463
VSFVE pelo Simpson, ml	136 [103-166]	143 [107-163]	109 [92-192]	0,479
VDFVE 3D, ml	176 [152-214]	176 [150-215]	107 [152-221]	0,935
VSFVE 3D, ml	117 [87-147]	118 [99-152]	110 [85-148]	0,713
AVA, cm ²	0,88 [0,68-0,95]	0,80 [0,60-0,92]	0,95 [0,85-0,97]	0,020
AVA indexada, cm ² /m ²	0,47 [0,37-0,51]	0,45 [0,34-0,51]	0,49 [0,47-0,51]	0,069
AVA 3D, cm ²	0,83 [0,68-0,90]	0,70 [0,60-0,90]	0,87 [0,82-0,94]	0,022
AVA 3D indexada, cm ² /m ²	0,43 [0,37-0,47]	0,42 [0,34-0,46]	0,47 [0,42-0,49]	0,041
Impedancia válvulo-arterial, mmHg/ml/m ²	5,2 [4,7-5,7]	5,3 [4,7-5,6]	5,0 [4,5-5,9]	0,513
Strain longitudinal global, [-] %	10 [7-12]	10 [8-12]	10 [6-12]	0,402
Insuficiência mitral funcional moderada/importante, n (%)	14 (32,6)	7 (23,3)	7 (53,8)	0,077
Insuficiência tricúspide moderada/importante, n (%)	5 (11,6)	4 (13,3)	1 (7,7)	1,000
Ecocardiograma com Estresse com Dobutamina				
AVA no pico do estresse, cm ²	0,85 [0,70-0,93]	0,80 [0,62-0,90]	0,95 [0,80-1,00]	0,025
Δ AVA, cm ²	0,00 [-0,04 a 0,00]	0,00 [-0,05 a 0,04]	0,00 [-0,03 a 0,00]	0,488
Gradiente médio no pico do estresse, mmHg	35 [27-46]	42 [34-52]	22 [20-33]	<0,001
Δ gradiente médio, mmHg	10 [3-16]	13 [7-20]	3 [0,6-4]	<0,001
Δ volume ejetado, ml/m ²	6,9 [1,8 a 8,65]	8 [7 a 11]	1,9 [-1 a 2,2]	<0,001
Taxa de fluxo indexada basal, ml/m ² .s	101 [86-125]	104 [88-145]	101 [79-116]	0,419
Taxa de fluxo indexada no pico do estresse, ml/m ² .s	123 [101-156]	138 [119-166]	106 [90-117]	0,005
Δ taxa de fluxo indexada, ml/m ² .s	25 [3-38]	30 [19-43]	7 [-10-24]	0,010

3D indica tridimensional, Δ indica variação, AVA indica área valvar aórtica, DDVE indica diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, DSVE indica diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, FEVE indica fração de ejeção do ventrículo esquerdo, PSAP indica pressão sistólica da artéria pulmonar, VE indica ventrículo esquerdo, VDFVE indica volume diastólico final do ventrículo esquerdo, VSFVE indica volume sistólico final do ventrículo esquerdo.

6.3 Características da ressonância magnética

Os parâmetros da ressonância magnética estão descritos na **Tabela 3**. A AVA foi 0,80 [0,60-0,95] cm² e FEVE foi 31 [26-42] %. A fração de ejeção do ventrículo direito foi 47 [30-63] %. Quatorze pacientes (32,6%) apresentaram imagem de realce tardio transmural, 6 pacientes (14,0%) realce tardio subendocárdico e 11 pacientes (25,6%) realce tardio mesocárdico. A mediana da massa de fibrose pelo realce tardio foi de 5,5 [0,0-13,7] g, a mediana da fibrose intersticial pelo ECV foi 28,8 [26,3-33,0] % e 35,4 [25,0-41,2] ml/m² pelo iECV. Não houve diferença entre os grupos com EAoRC+ e EAoRC- em relação a massa de fibrose pelo realce tardio (5,5 [0,1-12,7] vs 5,0 [0,0-15,0] g, p=0,782, respectivamente), pelo ECV (28,4 [26,1-31,3] vs 28,9 [27,3-33,5] %, p=0,314, respectivamente) ou pelo iECV (36,5 [26,3-41,2] vs 30,7 [21,6-47,1] ml/m², p=0,386, respectivamente) (**Figuras 2, 3 e 4, respectivamente**). O único parâmetro com diferença entre os grupos com e sem RC foi a presença de realce tardio mesocárdico (36,7% vs 0,0%, p=0,019, respectivamente). Encontramos uma reprodutibilidade inter-observador das medidas do ECV adequada, como demonstrado na **Figura 5**.

Tabela 3 - Características da ressonância magnética da população estudada

Variável	Reserva		P	
	Geral (n = 43)	Contrátil + (n = 30)		Reserva Contrátil - (n = 13)
VDFVD indexado, ml/m ²	61 [56-89]	59 [52-83]	64 [58-91]	0,186
VSFVD indexado, ml/m ²	33 [21-45]	32 [19-40]	33 [28-66]	0,219
Fração de ejeção do VD, %	47 [30-63]	53 [33-66]	45 [28-53]	0,157
VDFVE indexado, ml/m ²	120 [90-139]	120 [99-139]	115 [81-143]	0,475
VSFVE indexado, ml/m ²	79 [57-104]	79 [57-102]	71 [38-112]	0,390
Fração de ejeção do VE, %	31 [26-42]	30 [25-39]	38 [27-49]	0,284
Gradiente transaórtico máximo, mmHg	36 [27-59]	36 [25-58]	36 [32-72]	0,615
Gradiente transaórtico médio, mmHg	9 [13-5]	5 [5-14]	11 [8-13]	0,398
AVA, cm ²	0,80 [0,60-0,95]	0,80 [0,59-0,95]	0,85 [0,70-1,20]	0,262
LGE mesocárdico, n (%)	11 (25,6)	11 (36,7)	0 (0,0)	0,019
LGE subendocárdico, n (%)	6 (14,0)	3 (10,0)	3 (23,1)	0,345
LGE transmural, n (%)	14 (32,6)	8 (26,7)	6 (46,2)	0,292
Massa VE, g/m ²	199 [166-244]	198 [166-245]	201 [161-247]	0,958
Massa de LGE, g	5,5 [0,0-13,7]	5,5 [0,1-12,7]	5,0 [0,0-15,0]	0,782
ECV com LGE, %	28,9 [26,8-33,3]	28,7 [26,6-33,3]	29,6 [28,3-35,1]	0,252
ECV excluindo áreas com LGE, %	28,8 [26,3-33,0]	28,4 [26,1-31,3]	28,9 [27,3-33,5]	0,314
iECV, ml/m ²	35,4 [25,0-41,2]	36,5 [26,3-41,2]	30,7 [21,6-47,1]	0,386

AVA indica área valvar aórtica, ECV indica fração de volume extracelular, iECV indica fração de volume extracelular indexada LGE indica imagem de realce tardio, VE indica ventrículo esquerdo, VD indica ventrículo direito, VDFVE indica volume diastólico final do ventrículo esquerdo, VSFVE indica volume sistólico final do ventrículo esquerdo, VDFVD indica volume diastólico final do ventrículo direito, VSFVD indica volume sistólico final do ventrículo direito.

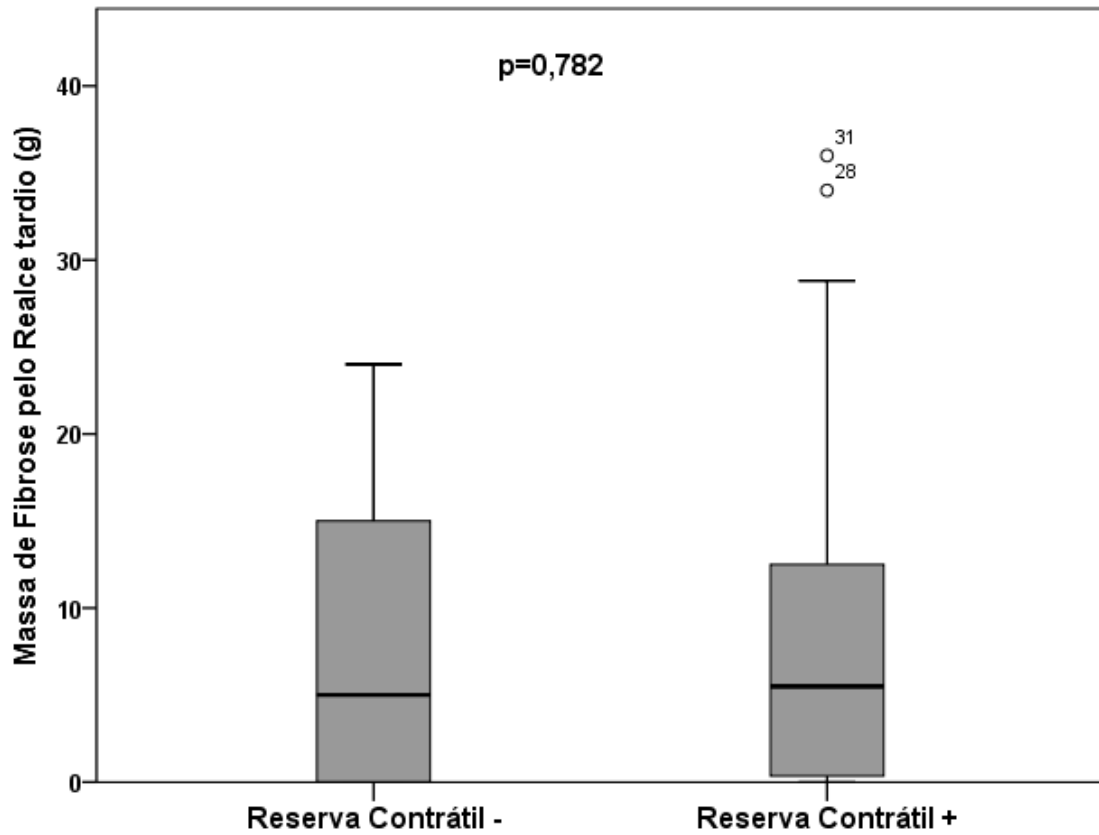


Figura 2 - Comparação da massa de fibrose pelo realce tardio entre pacientes sem e com reserva contrátil. Linhas sólidas horizontais indicam mediana da massa, caixa cinza indica 1 desvio padrão e linha vertical indica maior e menor valor médio.

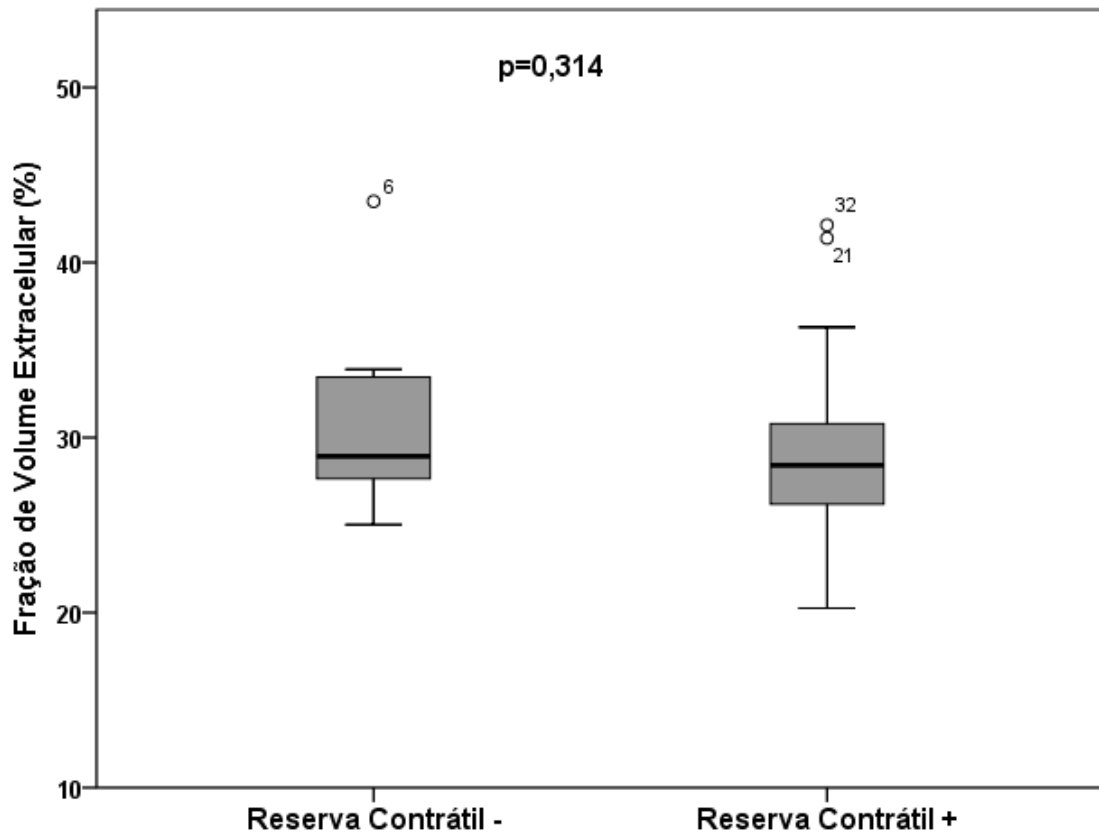


Figura 3 - Comparação entre fibrose medida pela fração de volume extracelular entre pacientes sem e com reserva contrátil. Linhas sólidas horizontais indicam mediana da fração de volume extracelular, caixa cinza indica 1 desvio padrão e linha vertical indica maior e menor valor médio.

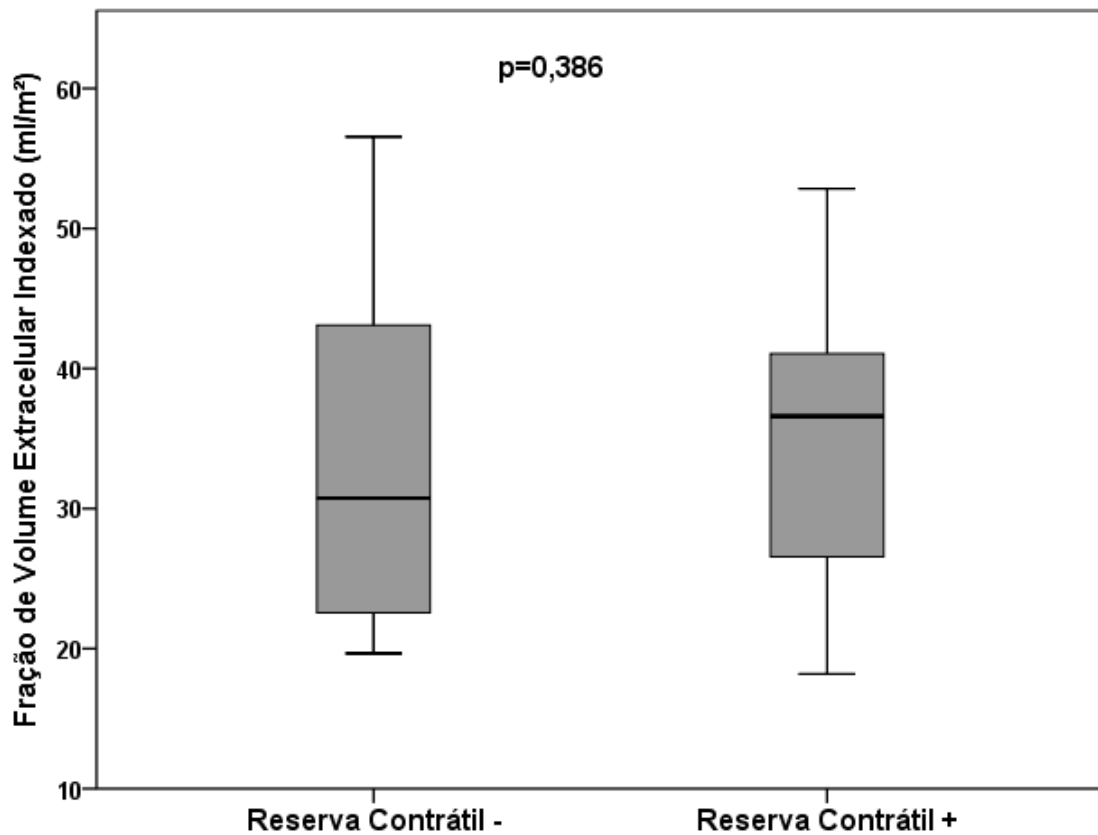


Figura 4 - Comparação entre fibrose medida pela fração de volume extracelular indexado entre pacientes sem e com reserva contrátil. Linhas sólidas horizontais indicam mediana da fração de volume extracelular indexado, caixa cinza indica 1 desvio padrão e linha vertical indica maior e menor valor médio.

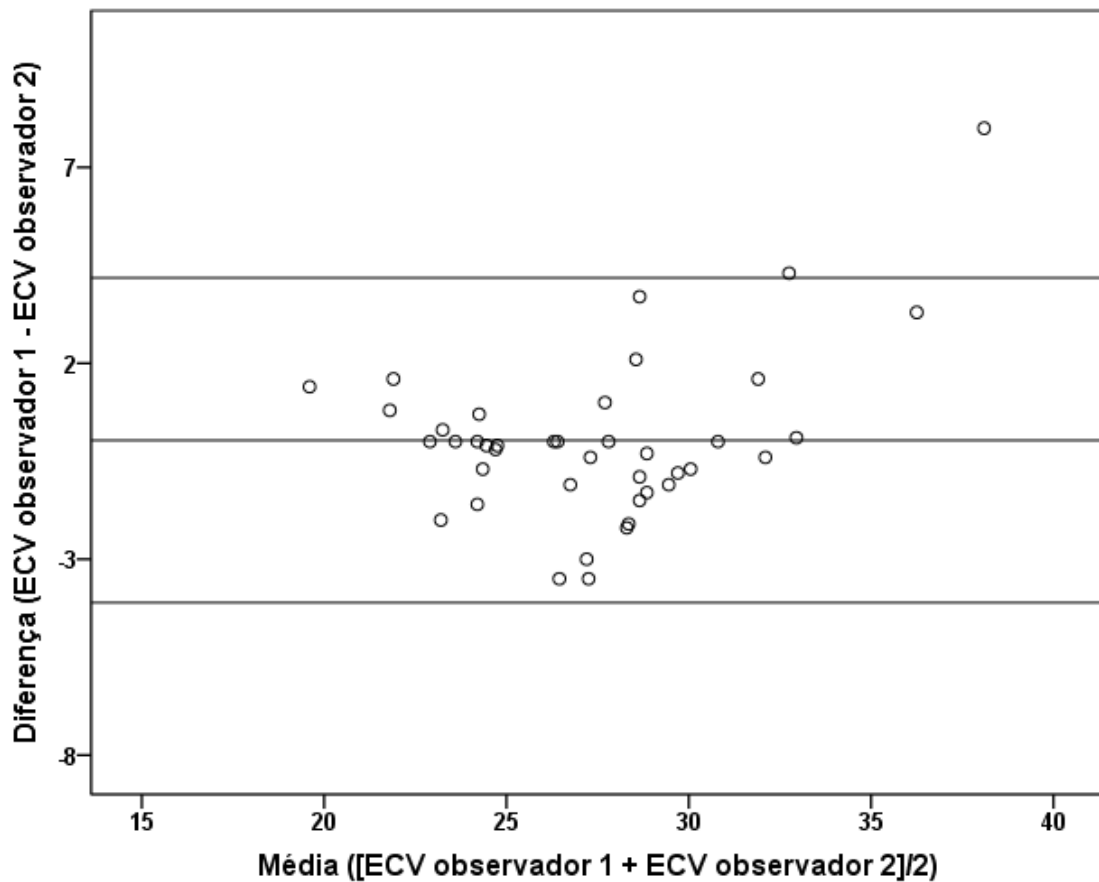


Figura 5 - Gráfico de Bland-Altman comparando a diferença entre as medidas da fração de volume extracelular (ECV) de 2 observadores e a média entre essas mesmas medidas. Houve uma boa concordância geral, com uma média da diferença entre 2 observadores “cegos” de 0,034% (limites de concordância de 4,18 a -4,11). A magnitude da diferença sistemática foi -0,6341 a 0,7024 (IC 95% da diferença média).

6.4 Correlação entre reserva contrátil, ECV, iECV e dados clínicos e hemodinâmicos.

Os dados das correlações entre RC, ECV, iECV e os parâmetros clínicos e hemodinâmicos estão apresentados na **Tabela 4**. Não houve correlação entre a RC e ECV ($r = -0,161$, $p = 0,309$) e entre RC e iECV ($r = 0,139$, $p = 0,379$). A RC apresentou correlação moderada com a variação da taxa de fluxo indexada ($r = 0,520$, $p = 0,008$) e correlação fraca com o realce tardio mesocárdico ($r = 0,386$, $p = 0,011$). O ECV apresentou correlação fraca com a massa de realce tardio ($r = 0,325$, $p = 0,040$). Já o iECV apresentou correlação moderada com a fração de ejeção do ventrículo direito pela ressonância magnética ($r = -0,501$, $p = 0,001$) e correlação fraca com FEVE pelo método de Simpson ($r = -0,415$, $p = 0,007$), strain longitudinal global ($r = -0,471$, $p = 0,002$), BNP ($r = 0,426$, $p = 0,002$) e troponina I ($r = 0,309$, $p = 0,049$).

Tabela 4 - Correlação entre ECV, iECV, reserva contrátil e parâmetros ecocardiográficos, de ressonância magnética, biomarcadores e eletrocardiograma em pacientes com estenose aórtica com baixo-fluxo, baixo-gradiente e fração de ejeção reduzida.

	Reserva Contrátil		ECV		iECV	
	r	p	r	p	r	p
Parâmetros Ecocardiográficos						
Gradiente transaórtico médio, mmHg	0,194	0,212	-0,224	0,153	-0,166	0,294
FEVE pelo Simpson, %	-0,132	0,405	-0,099	0,537	-0,415	0,007
Volume ejetado indexado, ml/m ²	0,098	0,544	-0,237	0,140	-0,073	0,656
Reserva contrátil	-	-	-0,161	0,309	0,139	0,379
Δ taxa de fluxo indexada, ml/m ² .s	0,520	0,008	-0,223	0,295	-0,202	0,343
Insuficiência mitral funcional moderada/importante	-0,299	0,051	0,059	0,708	0,134	0,398
Insuficiência tricúspide moderada/importante	0,081	0,606	0,143	0,368	0,112	0,479
Strain longitudinal global, [-] %	0,131	0,409	-0,095	0,553	-0,471	0,002
Impedância válvulo-arterial, mmHg/ml/m ²	0,102	0,520	-0,042	0,793	-0,278	0,078
Parâmetros de Ressonância Magnética						
Massa de LGE, g	0,045	0,781	0,325	0,040	0,128	0,431
Fração de ejeção do VD, %	0,218	0,159	-0,254	0,105	-0,501	0,001
LGE mesocárdico	0,386	0,011	0,212	0,177	0,230	0,143
LGE subendocárdico	-0,173	0,266	0,253	0,107	-0,028	0,860
LGE transmural	-0,191	0,220	0,244	0,119	0,202	0,200
Biomarcadores						
Peptídeo natriurético cerebral, pg/ml	-0,019	0,908	0,260	0,100	0,462	0,002
Troponina I, ng/ml	0,023	0,885	-0,018	0,912	0,309	0,049
Eletrocardiograma						
Bloqueio de ramo esquerdo	-0,188	0,451	-0,130	0,410	-0,117	0,459

Δ indica variação, ECV indica fração de volume extracelular, FEVE indica fração de ejeção do ventrículo esquerdo, iECV indica fração de volume extracelular indexada, LGE indica imagem de realce tardio, VD indica ventrículo direito.

6.5 Preditores de reserva contrátil

Os preditores de RC através das análises univariada e multivariada estão descritos na **Tabela 5**. Na análise univariada, apenas AVA (OR: 0,680, IC 95%: 0,491-0,942, $p=0,020$, para cada aumento de $0,05 \text{ cm}^2$), e insuficiência mitral funcional moderada/importante (OR: 0,261, IC 95%: 0,066-1,037, $p=0,056$) foram preditores de RC. Na análise multivariada, incluindo AVA e insuficiência mitral funcional moderada/importante, essas variáveis mantiveram-se como preditoras de RC (OR: 0,606, IC 95%: 0,396-0,925, $p=0,020$ [para cada aumento de $0,05 \text{ cm}^2$] e OR: 0,122, IC 95%: 0,020-0,759, $p=0,024$, respectivamente). A fibrose miocárdica, aferida tanto por realce tardio quanto por ECV ou iECV, não foi preditora de RC.

Tabela 5 - Análise univariada e multivariada de preditores de reserva contrátil

Variável	Análise Univariada		Análise Multivariada	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Dados Clínicos				
Idade, anos	0,988 (0,914-1,069)	0,772	-	-
Área de superfície corpórea, m ²	0,027 (0,000-3,095)	0,135	-	-
Sexo feminino	-	0,999	-	-
Diabetes Mellitus	0,778 (0,209-2,890)	0,707	-	-
Hipertensão	2,816 (0,708-11,196)	0,141	-	-
Fibrilação atrial	0,400 (0,096-1,674)	0,210	-	-
Doença arterial coronária	0,500 (0,128-1,953)	0,319	-	-
RM prévia	2,400 (0,252-22,877)	0,447	-	-
EuroSCORE II, %	1,153 (0,846-1,571)	0,369	-	-
STS, %	1,309 (0,872-1,965)	0,193	-	-
Sintomas				
NYHA III/IV	0,857 (0,233-3,159)	0,817	-	-
Angina	6,000 (0,681-52,900)	0,107	-	-
Síncope	-	0,999	-	-
Medicações				
Beta-bloqueador	0,625 (0,166-2,356)	0,488	-	-
Eletrocardiograma				
Bloqueio de ramo esquerdo	0,582 (0,146-2,312)	0,442	-	-
Dados laboratoriais				
TFG, ml/min	0,993 (0,962-1,027)	0,695	-	-
Troponina I, ng/ml	0,968 (0,026-35,502)	0,986	-	-
Peptídeo natriurético cerebral, pg/ml	1,000 (0,999-1,001)	0,937	-	-
Peptídeo natriurético cerebral > 550 pg/ml	0,357 (0,086-1,479)	0,155	-	-
Ecocardiograma Basal				
Velocidade de pico, m/s	1,785 (0,445-6,940)	0,421	-	-
Gradiente transaórtico máximo, mmHg	1,020 (0,967-1,076)	0,467	-	-
Gradiente transaórtico médio, mmHg	1,067 (0,975-1,168)	0,159	-	-
Volume ejetado indexado, ml/m ²	1,032 (0,975-1,114)	0,413	-	-
FEVE pelo Simpson, %	0,969 (0,894-1,050)	0,441	-	-
FEVE 3D, %	0,984 (0,913-1,060)	0,674	-	-
AVA*, cm ²	0,680 (0,491-0,942)	0,020	0,606 (0,396-0,925)	0,020
Impedância válvulo-arterial, mmHg/ml/m ²	1,058 (0,550-2,039)	0,865	-	-
Strain longitudinal global, [-] %	1,088 (0,870-1,360)	0,460	-	-
Insuficiência mitral funcional moderada/importante	0,261 (0,066-1,037)	0,056	0,122 (0,020-0,759)	0,024
Insuficiência tricúspide moderada/importante	1,846 (0,186-18,333)	0,601	-	-

*Para cada aumento de 0,05 cm² na área valvar aórtica

IC = intervalo de confiança; OR = odds ratio; outras abreviações iguais às Tabelas 1, 2 e 3.

Tabela 5 - Análise univariada e multivariada de preditores de reserva contrátil (continuação)

Variável	Análise Univariada		Análise Multivariada	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Ressonância Magnética Cardíaca				
VDFVD indexado, ml/m ²	0,985 (0,963-1,008)	0,207	-	-
VSFVD indexado, ml/m ²	0,983 (0,960-1,006)	0,154	-	-
Fração de ejeção do VD, %	1,031 (0,991-1,073)	0,133	-	-
VDFVE indexado, ml/m ²	1,007 (0,988-1,027)	0,471	-	-
VSFVE indexado, ml/m ²	1,009 (0,989-1,030)	0,373	-	-
Fração de ejeção do VE, %	0,965 (0,913-1,020)	0,210	-	-
LGE mesocárdico	-	0,999	-	-
LGE subendocárdico	0,370 (0,064-2,147)	0,268	-	-
LGE transmural	0,424 (0,109-1,649)	0,216	-	-
Massa VE, g/m ²	1,000 (0,987-1,013)	0,981	-	-
Massa de LGE, g	1,018 (0,947-1,095)	0,628	-	-
ECV com LGE, %	0,913 (0,791-1,054)	0,214	-	-
ECV excluindo áreas com LGE, %	0,942 (0,842-1,077)	0,383	-	-
iECV, ml/m ²	1,016 (0,953-1,082)	0,632	-	-

IC = intervalo de confiança; OR = odds ratio; outras abreviações iguais às Tabelas 1, 2 e 3.

6.6 Concordância entre os métodos (ecocardiograma 2D, ecocardiograma 3D e ressonância magnética cardíaca)

Na a avaliação da concordância entre a avaliação da AVA e da FEVE entre os métodos ecocardiograma 2D, ecocardiograma 3D e ressonância magnética cardíaca, encontramos uma concordância inadequada entre o ecocardiograma 2D e 3D na avaliação da AVA (média da diferença 0,0376 cm², p=0,007) (**Figura 6**) e da FEVE (média da diferença 2,50%, p=0,000) (**Figura 7**). Há uma concordância geral satisfatória na avaliação da FEVE entre a ressonância magnética cardíaca e o ecocardiograma 2D, com uma média da diferença entre os métodos de 0,345% (limites de concordância de 17,90 a -

17,21) (**Figura 8**) e magnitude da diferença sistemática de -2,4485 a 3,1389 (IC 95% da diferença média). Já a concordância geral entre a FEVE pela ressonância magnética cardíaca e ecocardiograma 3D foi inadequada (média da diferença -15,75%, $p=0,000$) (**Figura 9**).

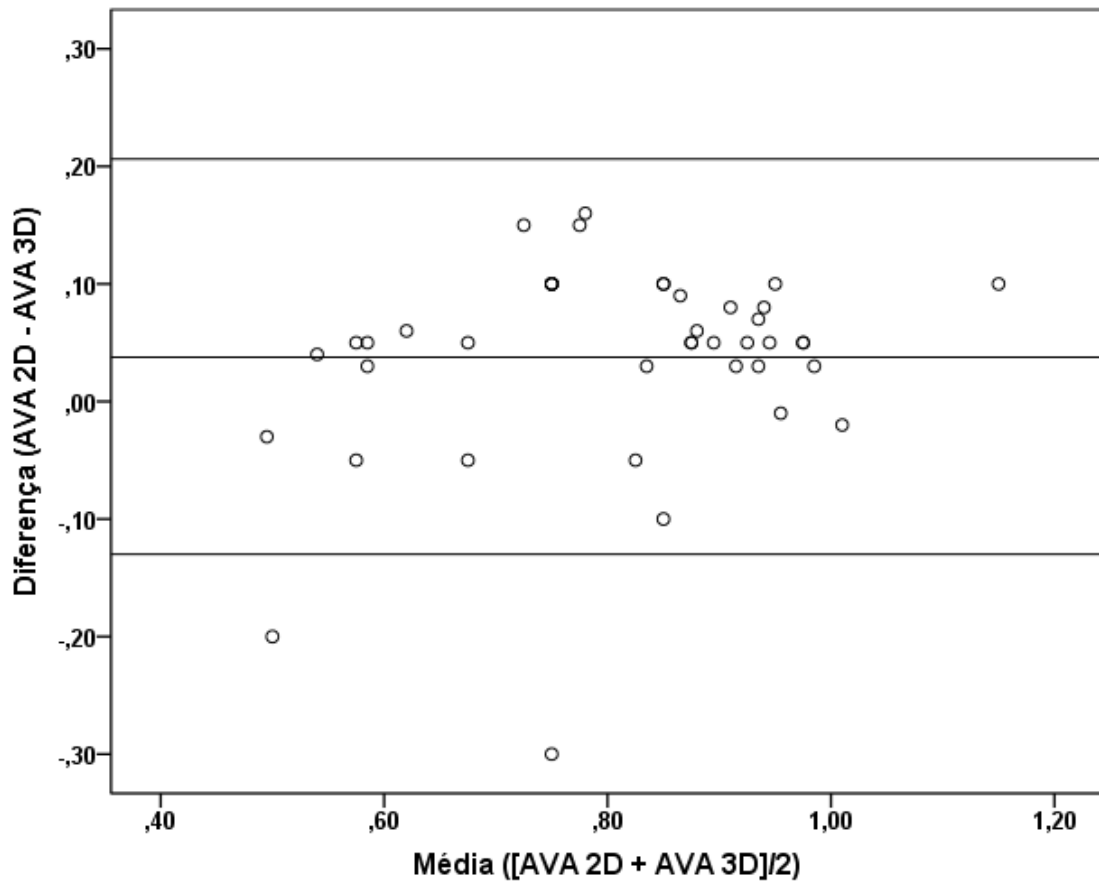


Figura 6 - Gráfico de Bland-Altman comparando a diferença entre as medidas da área valvar aórtica aferida pelo ecocardiograma 2D e 3D e a média entre essas mesmas medidas. Encontramos diferença significativa entre a média das diferenças (média da diferença 0,0376 cm², p=0,007), corroborando uma concordância ruim entre os métodos.

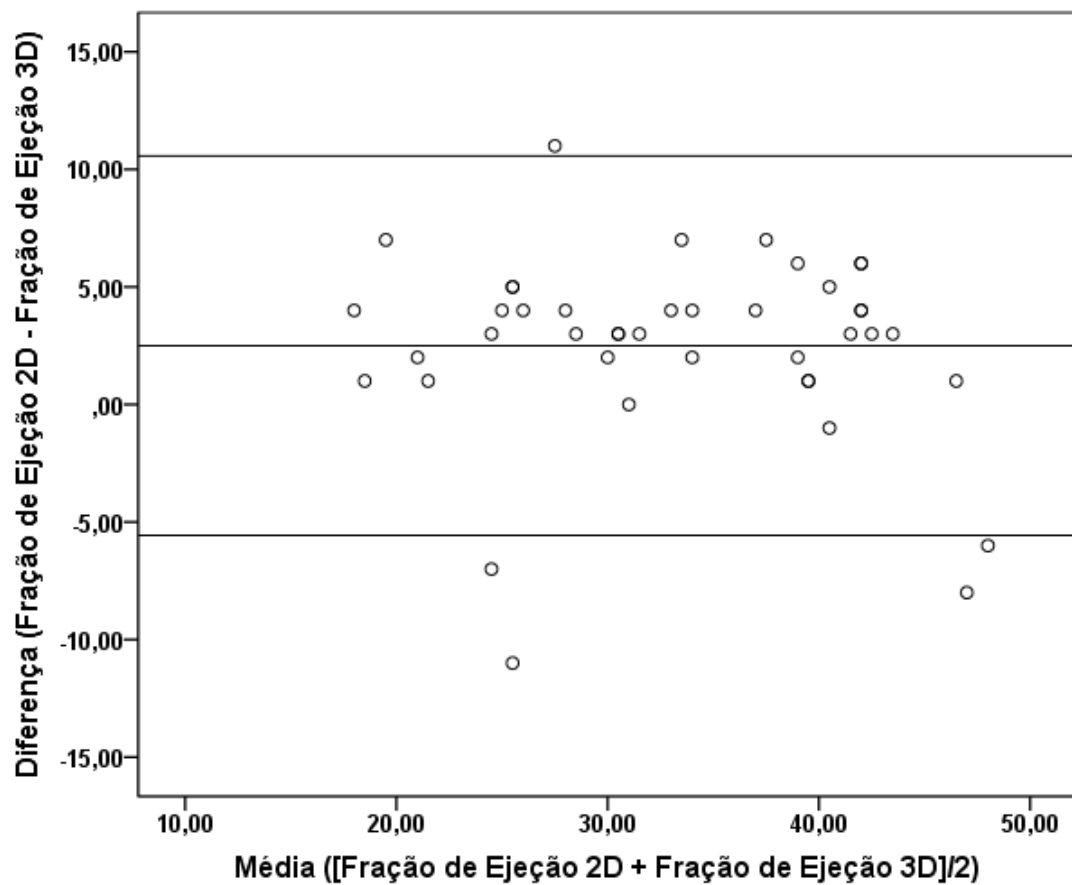


Figura 7 - Gráfico de Bland-Altman comparando a diferença entre as medidas da fração de ejeção do ventrículo esquerdo aferida pelo ecocardiograma 2D e 3D e a média entre essas mesmas medidas. Encontramos diferença significativa entre a média das diferenças (média da diferença 2,50%, $p < 0,001$), corroborando uma concordância ruim entre os métodos.

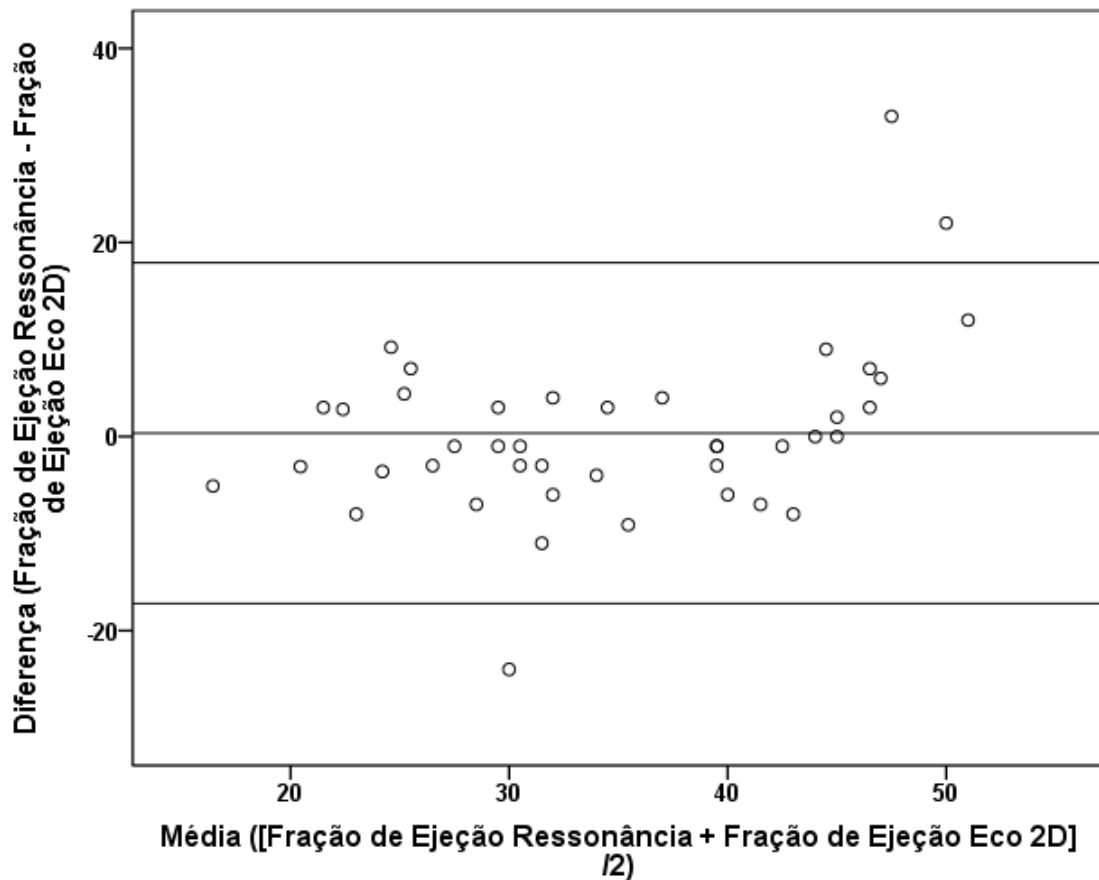


Figura 8 - Gráfico de Bland-Altman comparando a diferença entre as medidas da fração de ejeção do ventrículo esquerdo aferida pelo ecocardiograma 2D e ressonância magnética cardíaca e a média entre essas mesmas medidas. Houve uma concordância geral adequada entre os métodos, com uma média da diferença entre os métodos de 0,345% (limites de concordância de 17,90 a -17,21) e magnitude da diferença sistemática de -2,4485 a 3,1389 (IC 95% da diferença média).

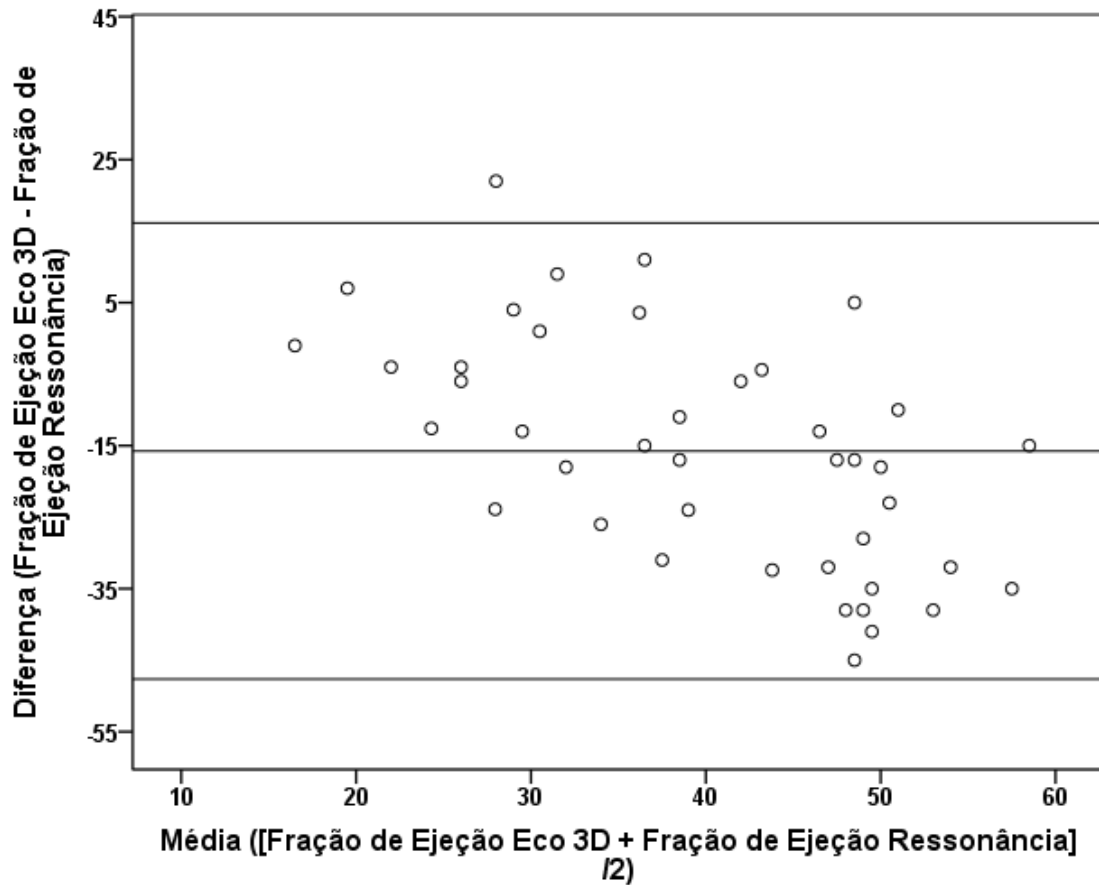


Figura 9 - Gráfico de Bland-Altman comparando a diferença entre as medidas da fração de ejeção do ventrículo esquerdo aferida pelo ecocardiograma 3D e ressonância magnética cardíaca e a média entre essas mesmas medidas. Encontramos diferença significativa entre a média das diferenças (média da diferença -15,75%, $p < 0,001$), corroborando uma concordância ruim entre os métodos.

6.7 Objetivos secundários

Dois pacientes foram mantidos em tratamento clínico/medicamentoso devido contraindicação à intervenção, enquanto 41 pacientes foram submetidos à intervenção, sendo que, destes, 3 pacientes (7,3%) foram submetidos ao TAVI. Após a intervenção, a mortalidade em 30 dias foi de 14,6% e em 1 ano de 34,1%. Os desfechos relacionados à intervenção valvar estão descritos na **Tabela 6**. Pacientes EAoRC+ tiveram menor tempo de anóxia quando comparados aos pacientes EAoRC- (44 [38-60] vs 68 [53-90] min, $p=0,003$, respectivamente) e menor taxa de reinternação em 30 dias (0,0 vs 27,3%, $p=0,028$, respectivamente). Não encontramos diferenças em relação aos demais desfechos analisados.

Tabela 6 - Desfechos pós-intervenção valvar aórtica

Desfechos	Geral (n = 41)	Reserva Contrátil + (n = 30)	Reserva Contrátil - (n = 11)	P
Troca valvar aórtica por bioprótese, n (%)	32 (78,0)	21 (70,0)	11 (100,0)	0,090
Implante de bioprótese transcater, n (%)	3 (7,3)	3 (10,0)	0 (0,0)	-
Revascularização coronária, n (%)	6 (14,6)	4 (13,3)	2 (18,2)	0,651
Tempo de circulação extracorpórea, min	69 [55-92]	60 [52-79]	77 [68-110]	0,052
Tempo de anóxia, min	51 [40-68]	44 [38-60]	68 [53-90]	0,003
Mortalidade em 30 dias, n (%)	6 (14,6)	6 (20,0)	0 (0,0)	0,167
Mortalidade em 1 ano, n (%)	14 (34,1)	13 (54,2)	1 (12,5)	0,053
Acidente vascular cerebral, n (%)	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (9,1)	0,268
Implante de marcapasso, n (%)	3 (7,3)	3 (10,0)	0 (0,0)	0,551
Tamponamento, n (%)	1 (2,4)	1 (3,3)	0 (0,0)	1,000
Infecção, n (%)	18 (43,9)	12 (40,0)	6 (54,4)	0,489
Fibrilação atrial, n (%)	8 (19,5)	5 (16,7)	3 (27,3)	0,658
Reabordagem, n (%)	2 (4,9)	2 (6,7)	0 (0,0)	1,000
Dispneia CF III/IV em 30 dias, n (%)	5 (14,7)	2 (8,7)	3 (27,3)	0,300
Reinternação em 30 dias, n (%)	3 (7,3)	0 (0,0)	3 (27,3)	0,028
Endpoint composto em 30 dias, n (%)	14 (34,1)	10 (33,3)	4 (36,4)	1,000

Endpoint composto = morte + dispneia classe funcional III/IV + reinternação em 30 dias. CF indica classe funcional.

As variações dos parâmetros ecocardiográficos, laboratoriais e de ressonância magnética entre o período pré-intervenção e 6-8 meses após a intervenção ([parâmetro pré] – [parâmetro pós]) estão descritos na **Tabela 7**. Houve uma tendência a aumento do ECV (-2,28 [-6,28 a -0,36]%) e iECV (-2,14 [-8,81 a 4,08] ml/m²) no período pós-intervenção, independente da RC. A massa do ventrículo esquerdo mensurada pelo ecocardiograma apresentou significativa redução nos pacientes EAoRC+ quando comparados àqueles com EAoRC- (34,0 [1,0 a 51,0] vs 3,5 [-21,5 a 25,7] g/m², p=0,041, respectivamente). Não encontramos diferenças em relação aos demais parâmetros analisados.

Tabela 7 - Comparação da variação (Δ) entre os parâmetros pré-intervenção e após 6-8 meses da intervenção

Variável	Geral (n = 25)	Reserva Contrátil + (n = 15)	Reserva Contrátil - (n = 10)	P
Ecocardiograma Basal				
Δ Massa do VE, g/m ²	23,0 [-16,5 a 45,5]	34,0 [1,0 a 51,0]	3,5 [-21,5 a 25,7]	0,041
Δ Volume ejetado indexado, ml/m ²	-4,0 [-12,9 a 8,3]	-2,0 [-7,0 a 7,0]	-7,5 [-23,5 a 14,6]	0,688
Δ FEVE pelo Simpson, %	-3,0 [-11,5 a 0,5]	-4,0 [-13,0 a 0,0]	0,0 [-10,5 a 5,0]	0,428
Δ FEVE 3D, %	-7,0 [-11,0 a 0,0]	-7,0 [-1,0 a -11,0]	-0,5 [-11,5 a 4,0]	0,428
Δ VDFVE pelo Simpson, ml	42,0 [-46,5 a 78,0]	66,0 [-12,0 a 111,0]	-4,5 [-73,2 a 48]	0,226
Δ VSFVE pelo Simpson, ml	29 [-14,5 a 57,0]	48,0 [-7,0 a 80,0]	-5,0 [49,7 a 39,7]	0,226
Δ VDFVE 3D, ml	41,0 [5,5 a 70,0]	53,0 [89,0 a 8,0]	33,0 [-22,7 a 55,7]	0,226
Δ VSFVE 3D, ml	29,0 [4,5 a 52,5]	32,0 [7,0 a 70,0]	22,0 [42,2 a -23,7]	0,688
Δ Impedância válvulo-arterial, mmHg/ml/m ²	0,7 [0,2 a 1,5]	0,7 [0,4 a 1,7]	0,3 [-0,5 a 1,4]	1,000
Δ Strain longitudinal global, [-] %	-2,0 [-3,5 a -0,5]	-2,0 [-3,0 a -1,0]	-1,7 [-0,5 a 0,0]	0,697
Ressonância Magnética Cardíaca				
Δ VDFVD indexado, ml/m ²	0,4 [-10,1 a 10,0]	0,7 [-8,0 a 18,7]	-2,0 [-17,0 a 8,5]	1,000
Δ VSFVD indexado, ml/m ²	-2,0 [-8,2 a 9,8]	-3,4 [-6,5 a 9,2]	-1,0 [-14,5 a 17,2]	0,417
Δ Fração de ejeção do VD, %	5,0 [-15,0 a 14,0]	5,5 [-10,5 a 16,7]	-11,0 [-19,5 a 13,0]	0,699
Δ VDFVE indexado, ml/m ²	3,3 [-21,0 a 16,9]	8,8 [-21,0 a 33,4]	-7,7 [-25,0 a 14,5]	1,000
Δ VSFVE indexado, ml/m ²	2,6 [-16,0 a 24,6]	11,2 [-10,0 a 30,0]	-7,0 [-17,0 a 14,0]	0,400
Δ Fração de ejeção do VE, %	-3,0 [-12,0 a 12,0]	-8,4 [-14,6 a 5,2]	-1,0 [-5,5 a 18,0]	0,214
Δ Massa VE, g/m ²	21,0 [5,4 a 42,0]	17,0 [5,4 a 36,0]	30,0 [2,0 a 46,5]	1,000
Δ Massa de LGE, g	0,0 [-2,8 a 1,15]	0,05 [-0,75 a 2,15]	-2,50 [-4,60 a 0,30]	0,622
Δ ECV com LGE, %	-2,06 [-6,94 a 1,22]	-0,70 [-4,12 a 1,24]	-4,83 [-7,42 a 0,10]	0,387
Δ ECV excluindo áreas com LGE, %	-2,28 [-6,28 a -0,36]	-0,73 [-5,66 a -0,17]	-4,01 [-8,29 a -1,62]	0,183
Δ iECV, ml/m ²	-2,14 [-8,81 a 4,08]	-0,09 [-8,56 a 5,69]	-5,11 [-13,43 a 2,63]	0,183
Dados laboratoriais				
Δ Troponina I, ng/ml	0,01 [-0,07 a 0,51]	0,01 [-0,01 a 0,03]	0,006 [-0,003 a 0,11]	1,000
Δ Peptídeo natriurético cerebral, pg/ml	135 [-11 a 346]	131 [-21 a 316]	185 [-7,5 a 477]	0,214

3D indica tridimensional, Δ indica variação entre o exame pré-intervenção e o exame após 6 meses da intervenção, ECV indica fração de volume extracelular, FEVE indica fração de ejeção do ventrículo esquerdo, iECV indica fração de volume extracelular indexado, LGE indica imagem de realce tardio, VD indica ventrículo direito, VDFVD indica volume diastólico final do ventrículo direito, VDFVE indica volume diastólico final do ventrículo esquerdo, VE indica ventrículo esquerdo, VSFVD indica volume sistólico final do ventrículo direito, VSFVE indica volume sistólico final do ventrículo esquerdo.

Os preditores de endpoint composto em 30 dias (morte + dispneia NYHA classe funcional III/IV + reinternação) estão descritos na **Tabela 8**. Na análise univariada, os preditores encontrados foram velocidade de pico (OR: 0,284, IC 95%: 0,066-1,224, $p=0,091$), gradiente transaórtico máximo (OR: 0,950, IC 95%: 0,896-1,006, $p=0,082$) e gradiente transaórtico médio (OR: 0,895, IC 95%: 0,810-0,989, $p=0,029$). Doença arterial coronária, RC, FEVE, AVA, presença de realce tardio, massa de realce tardio, ECV e iECV não foram preditores de endpoint composto na análise univariada. Na análise multivariada incluindo velocidade de pico e gradiente transaórtico médio, o único preditor encontrado foi o gradiente transaórtico médio (OR: 0,729, IC 95%: 0,535-0,992, $p=0,044$).

Tabela 8 - Análise univariada e multivariada de preditores de endpoint composto em 30 dias (morte + dispneia NYHA CF III/IV + reinternação)

Variável	Análise Univariada		Análise Multivariada	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Dados Clínicos				
Idade, anos	0,988 (0,916-1,067)	0,765	-	-
Área de superfície corpórea, m ²	2,339 (0,029-185,714)	0,703	-	-
Sexo feminino	3,200 (0,603-16,979)	0,172	-	-
Diabetes Mellitus	1,275 (0,342-4,751)	0,717	-	-
Hipertensão	2,157 (0,483-9,634)	0,314	-	-
Fibrilação atrial	3,300 (0,785-13,879)	0,103	-	-
Doença arterial coronária	2,375 (0,626-9,017)	0,204	-	-
RM prévia	0,958 (0,153-6,006)	0,964	-	-
EuroSCORE II, %	1,115 (0,867-1,433)	0,398	-	-
STS, %	1,272 (0,920-1,760)	0,146	-	-
Sintomas				
NYHA III/IV	1,436 (0,391-5,269)	0,585	-	-
Angina	0,333 (0,061-1,820)	0,205	-	-
Síncope	0,000 (0,000- -)	0,999	-	-
Medicações				
Beta-bloqueador	0,382 (0,100-1,453)	0,158	-	-
Eletrocardiograma				
Bloqueio de ramo esquerdo	1,587 (0,395-6,382)	0,515	-	-
Dados laboratoriais				
TFG, ml/min	0,998 (0,966-1,031)	0,900	-	-
Troponina I, ng/ml	7,422 (0,168-327-250)	0,299	-	-
Peptídeo natriurético cerebral, pg/ml	1,000 (0,999-1,001)	0,809	-	-
Peptídeo natriurético cerebral > 550 pg/ml	1,049 (0,270-4,086)	0,945	-	-
Ecocardiograma Basal				
Reserva Contrátil +	0,875 (0,206-3,708)	0,856	-	-
Velocidade de pico, m/s	0,284 (0,066-1,224)	0,091	28,856 (0,275-3023,36)	0,157
Gradiente transaórtico máximo, mmHg	0,950 (0,896-1,006)	0,082	-	-
Gradiente transaórtico médio, mmHg	0,895 (0,810-0,989)	0,029	0,729 (0,535-0,992)	0,044
Volume ejetado indexado, ml/m ²	0,965 (0,892-1,044)	0,370	-	-
FEVE pelo Simpson, %	0,999 (0,923-1,081)	0,977	-	-
FEVE 3D, %	0,992 (0,920-1,069)	0,826	-	-
AVA, cm ²	3,391 (0,065-177,196)	0,545	-	-
AVA indexada, cm ² /m ²	4,250 (0,002-7230,41)	0,703	-	-
AVA 3D, cm ²	3,598 (0,043-300,850)	0,571	-	-
AVA 3D indexada, cm ² /m ²	2,681 (0,001-13669,82)	0,821	-	-
Impedância válvulo-arterial, mmHg/ml/m ²	1,042 (0,546-1,990)	0,900	-	-
Strain longitudinal global, [-] %	1,019 (0,815-1,275)	0,868	-	-
Insuficiência mitral funcional moderada/importante	2,143 (0,548-8,385)	0,274	-	-
Insuficiência tricúspide moderada/importante	3,409 (0,498-23,361)	0,212	-	-

IC = intervalo de confiança; OR = odds ratio; outras abreviações iguais às Tabelas 1, 2 e 3.

Tabela 8 - Análise univariada e multivariada de preditores de endpoint composto em 30 dias (morte + dispneia NYHA CF III/IV + reinternação) (continuação)

Variável	Análise Univariada		Análise Multivariada	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Ecocardiograma com Estresse com Dobutamina				
Δ volume ejetado indexado, ml/m ²	1,172 (0,964-1,425)	0,111	-	-
Δ taxa de fluxo indexada, ml/m ² .s	1,015 (0,977-1,054)	0,445	-	-
Δ gradiente transaórtico médio, mmHg	1,009 (0,946-1,077)	0,782	-	-
Ressonância Magnética Cardíaca				
VDFVD indexado, ml/m ²	1,005 (0,984-1,027)	0,615	-	-
VSFVD indexado, ml/m ²	1,006 (0,985-1,027)	0,580	-	-
Fração de ejeção do VD, %	0,978 (0,942-1,016)	0,260	-	-
VDFVE indexado, ml/m ²	1,008 (0,989-1,028)	0,403	-	-
VSFVE indexado, ml/m ²	1,010 (0,991-1,030)	0,313	-	-
Fração de ejeção do VE, %	0,984 (0,932-1,039)	0,564	-	-
LGE mesocárdico	1,143 (0,270-4,843)	0,856	-	-
LGE subendocárdico	0,958 (0,153-6,006)	0,964	-	-
LGE transmural	0,950 (0,229-3,945)	0,944	-	-
Massa VE, g/m ²	1,000 (0,987-1,013)	0,981	-	-
Massa de LGE, g	1,037 (0,970-1,110)	0,287	-	-
ECV com LGE, %	1,006 (0,876-1,156)	0,928	-	-
ECV excluindo áreas com LGE, %	1,015 (0,890-1,157)	0,826	-	-
iECV, ml/m ²	1,028 (0,966-1,095)	0,381	-	-

IC = intervalo de confiança; OR = odds ratio; outras abreviações iguais às Tabelas 1, 2 e 3.

A mediana do seguimento global foi de 25,0 [14,0-40,5] meses. No final do seguimento, 16 pacientes (39,0%) evoluíram a óbito (**Figura 10**) e não houve diferença de mortalidade global comparando pacientes com EAoRC+ e EAoRC- (43,3 vs 27,3%, log rank $p=0,246$) (**Figura 11**).

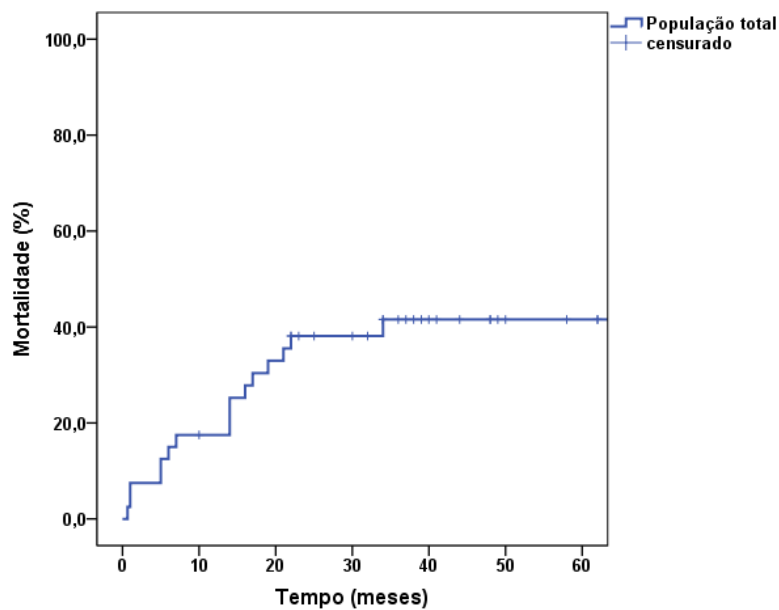


Figura 10 - Curva de Kaplan Meier de mortalidade cumulativa após intervenção da população total estudada

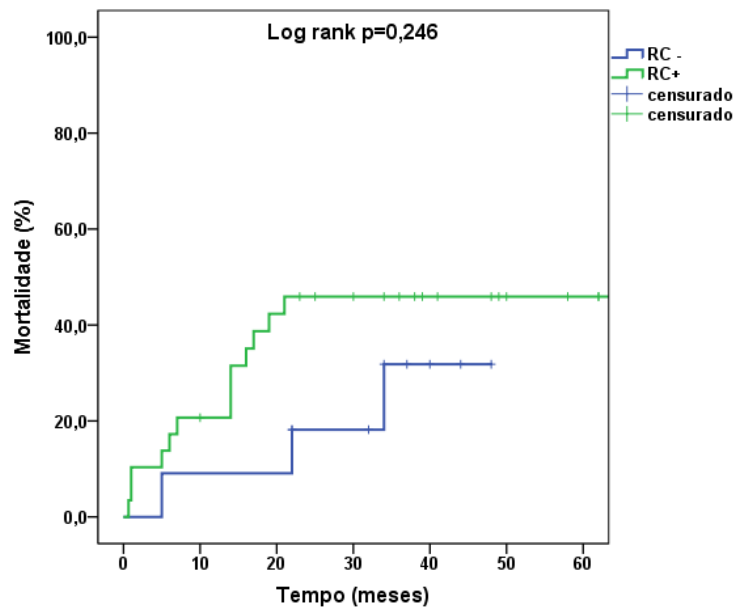


Figura 11 - Curva de Kaplan Meier de mortalidade cumulativa após intervenção em pacientes com e sem reserva contrátil
RC indica reserva contrátil

7. DISCUSSÃO

A EAo BFBG é descrita em 5-10% dos pacientes com EAo e, tratando-se de doenças valvares, é uma das entidades cujo diagnóstico e manejo são alvos de grandes contradições^{27, 52, 53}. Trata-se de uma patologia que, quando indicada intervenção, não apenas apresenta prognóstico ruim com o tratamento clínico, mas também possui alta mortalidade com a troca valvar cirúrgica^{25, 52, 54}. Nesses pacientes, o EcoS tem papel primordial na definição da RC e da gravidade anatômica valvar^{25, 27, 52, 53, 55}. A primeira descrição do uso deste método foi feita por deFilippi et al²⁰ em 1995. Neste estudo, foi criada a definição de RC (aumento $\geq 20\%$ no volume ejetado com o uso da dobutamina) e os pacientes foram divididos em 2 grupos: grupo I (EAoRC+) e grupo II (EAoRC-). Aqueles do grupo I (EAoRC+) foram novamente estratificados em 2 grupos: ausência de aumento significativo da AVA (grupo IA – que hoje nomeamos EAo *verdadeiramente importante*) e aumento $\geq 0,3 \text{ cm}^2$ na AVA (grupo IB – definição de EAo *pseudo-importante*). A explicação clínica para tais achados é que, durante o estresse com dobutamina, aqueles que conseguem aumentar a contratilidade miocárdica (EAoRC+) e a AVA mantem-se igual possuem EAo importante. Nestes, o gradiente reduzido ocorre devido déficit de contratilidade (*afterload mismatch*). Naqueles em que a AVA aumenta, há uma deficiência contrátil ventricular que não é suficiente para realizar a abertura valvar completa no repouso, ou seja, EAo moderada com disfunção ventricular secundária a causa não valvar. Já aqueles com EAoRC-, como não há mudança na ejeção ventricular durante o estresse, o exame não nos permite definir a gravidade anatômica valvar.

Para a definição da gravidade da EAo nos pacientes sem RC, o método mais utilizado atualmente é a mensuração do escore de cálcio valvar pela tomografia computadorizada^{1, 3, 5, 56}. Homens com escore de cálcio valvar ≥ 2000 AU e mulheres com valores ≥ 1200 AU são considerados portadores de calcificação valvar significativa, com maior risco de mortalidade e eventos cardiovasculares e, dessa maneira, no contexto de ausência de RC, apresentam indicação de intervenção valvar^{43-45, 57, 58}.

Em relação à RC, os dados presentes na literatura são conflitantes. Quatro pontos merecem atenção:

- 1) A mortalidade com o tratamento clínico é extremamente alta (em 5 anos, 93,6% nos pacientes do PARTNER Trial e 87% em pacientes EAoRC- de acordo com Tribouilloy et al) e maior do que a mortalidade após intervenção^{25, 27, 52, 53, 55, 59},
- 2) Estudos demonstram que a mortalidade cirúrgica é maior em pacientes com EAoRC- quando comparados a pacientes EAoRC+^{25, 27, 52, 53, 55},
- 3) Após a troca valvar, o status funcional e a recuperação da FEVE não dependem da RC^{23, 25, 52, 60}.
- 4) Pacientes submetidos ao TAVI apresentam evolução favorável em curto e médio prazo, recuperação da FEVE e mortalidade em 2 anos similar (EAoRC+ 71,3% vs EAoRC- 64,7%, $p=0,704$), independente da RC²³.

Tais resultados conflitantes trazem dúvidas em relação ao verdadeiro valor prognóstico da RC. Através dos desfechos primários deste estudo, tentamos indentificar parâmetros ecocardiográficos, laboratoriais e de ressonância magnética cardíaca que possam contribuir e explicar a RC em pacientes com BFBG.

7.1 Características basais e laboratoriais

Em nosso estudo, não houve diferenças em relação às características clínicas e laboratoriais entre pacientes com e sem RC, exceto pelo valor do hematócrito, menor no grupo EAoRC+. Não encontramos diferenças em relação ao uso de medicações que poderiam reduzir o inotropismo durante o teste de estresse. Também não encontramos diferenças em relação à presença de fibrilação atrial, revascularização do miocárdio prévia e doença arterial coronária. A presença de dissincronia ventricular avaliada pela presença de bloqueio de ramo esquerdo no eletrocardiograma, que poderia influenciar na RC, não foi diferente entre aqueles com e sem RC (26,7 vs 38,5%, $p=0,485$, respectivamente)²⁵. O BNP, marcador de mortalidade nesses pacientes, também não foi diferente entre os grupos (378 [154-623] vs 585 [66-1163] pg/ml, $p=0,919$, respectivamente)⁴².

7.2 Características ecocardiográficas

A AVA encontrada, independentemente do método utilizado para sua aferição (2D ou 3D), foi menor no grupo EAoRC+ comparado ao grupo EAoRC- (AVA 2D: 0,80 [0,60-0,92] vs 0,95 [0,85-0,97] cm², $p=0,020$, respectivamente; AVA 3D: 0,70 [0,60-0,90] vs 0,87 [0,82-0,94] cm², $p=0,022$, respectivamente). Esse dado se opõe à hipótese de que a ausência de RC advém de uma EAo

mais grave com *afterload mismatch* mais expressivo, como descrito anteriormente na literatura ²⁷. Outro dado que traz informação sobre a pós-carga ventricular, a impedância válvulo-arterial, também não foi diferente entre os grupos (5,3 [4,7-5,6] vs 5,0 [4,5-5,9] mmHg/ml/m², p=0,402, respectivamente). Strain longitudinal global, insuficiência mitral funcional moderada/importante e insuficiência tricúspide moderada/importante também não diferiram entre os grupos.

No EcoS, encontramos diferenças já esperadas devido as definições dos grupos, como as variações no gradiente médio, volume ejetado e taxa de fluxo indexada durante o exame.

7.3 Características da ressonância magnética

Até o momento, uma das hipóteses da ausência de RC é a presença de fibrose, focal ou intersticial ^{24-27, 53, 57, 61}. Estudos iniciais para a avaliação da fibrose miocárdica em pacientes com EAo utilizaram a técnica de realce tardio e biópsia miocárdica em pacientes submetidos à troca valvar cirúrgica ^{62, 63}. O realce tardio apresenta boa correlação com fibrose focal no estudo anatomopatológico e está relacionado a redução da sobrevida pós-operatória e menor recuperação da FEVE e classe funcional ^{62, 63}. Além disso, pacientes com BFBG apresentam usualmente mais fibrose focal do que pacientes com EAo e gradiente alto, como demonstrado por Herrman e cols em um estudo cuja limitação foi o número escasso de pacientes com BFBG (9 pacientes

dentre 68 incluídos) ⁶⁰. Entretanto, até o momento, não há estudos comparando estes parâmetros em pacientes com e sem RC. Em nosso estudo, não houve diferença entre os grupos com EAoRC+ e EAoRC- em relação a massa de fibrose pelo realce tardio (5,5 [0,1-12,7] vs 5,0 [0,0-15,0] g, $p=0,782$, respectivamente). A presença de realce tardio mesocárdico foi o único parâmetro com diferença entre os grupos com e sem RC (36,7% vs 0,0%, $p=0,019$, respectivamente), opondo-se mais uma vez com a hipótese de que pacientes EAoRC- teriam mais fibrose focal quantitativamente ou qualitativamente.

O ECV é um novo parâmetro, determinado pela ressonância magnética cardíaca com mapa T1, que correlaciona-se com a quantidade de fibrose intersticial difusa ⁶⁴⁻⁷³. Em pacientes com EAo, alto gradiente e FEVE normal, o ECV é preditor de insuficiência cardíaca após TAVI e também demonstrou correlação com gravidade anatômica valvar e descompensação da insuficiência cardíaca ^{74, 75}. Além disso, estudos sugerem que a fibrose difusa avaliada pelo ECV é um processo reversível, enquanto o realce tardio é permanente ^{76, 77}. Entretanto, existe evidência de que os valores do ECV em pacientes com EAo podem se sobrepor com pacientes controle e estágios iniciais da EAo, enquanto o iECV, um parâmetro recentemente descrito que combina ECV e o volume diastólico final do ventrículo esquerdo, poderia discriminar melhor os estágios da progressão da EAo, como demonstrado por Chin e cols ⁷⁴. Todavia, nenhum estudo até o momento avaliou tais parâmetros em pacientes com BFVG. Em nosso estudo, não houve diferença entre os grupos com EAoRC+ e EAoRC- em relação a fibrose intersticial pelo ECV (28,4 [26,1-31,3] vs 28,9 [27,3-33,5] %, $p=0,314$, respectivamente) ou pelo iECV (36,5 [26,3-41,2] vs

30,7 [21,6-47,1] ml/m², p=0,386, respectivamente). Esses achados contestam a hipótese de que a fibrose intersticial miocárdica pode ser fator definidor de RC e subzidiam os estudos que demonstram que a FEVE melhora significativamente após a troca valvar cirúrgica, TAVI e ressincronização, independente da RC ^{23, 25}. Apesar da amostra populacional pequena, nosso estudo tem um alfa de 0,05 e um poder estatístico de 80% para determinar diferenças no ECV maiores ou iguais a 4,6%. Desta maneira, podemos considerar tal diferença entre as medianas clinicamente significativa, pois apenas aumentos de cerca de 5% no ECV estão associados a um risco 2 vezes maior de eventos cardiovasculares ⁷⁸.

Outra possibilidade fisiopatológica para a ausência de RC é a presença de amiloidose cardíaca ^{79, 80}. Em nosso estudo, nenhum paciente apresentava evidências clínicas de amiloidose. Além disso, nossa mediana de ECV de aproximadamente 30% é significativamente menor que 46,9%, cutoff sugerido por Martinez-Naharro et al para o diagnóstico de amiloidose cardíaca através da ressonância com mapa T1 ⁸¹.

7.4 Correlação entre reserva contrátil, ECV, iECV e dados clínicos e hemodinâmicos

Não encontramos correlação entre a RC e fibrose difusa pelo ECV e iECV, contrapondo mais uma vez a hipótese da influencia da fibrose na ausência de RC. Todas as correlações encontradas entre a RC, ECV, iECV,

dados clínicos e hemodinâmicos foram no máximo moderadas (ECV e fração de ejeção do ventrículo direito pela ressonância magnética [$r = -0,501$, $p = 0,001$] e RC e variação da taxa de fluxo indexada [$r = 0,520$, $p = 0,008$]).

7.5 Preditores de reserva contrátil

Mais uma vez, a fibrose aferida pelo realce tardio, ECV ou iECV não foi preditora de RC. Os preditores encontrados na análise multivariada foram a AVA e insuficiência mitral funcional moderada/importante. Entretanto, devido o número baixo de eventos analisados (13 pacientes sem RC) a análise multivariada deve ser considerada limitada.

7.6 Concordância entre os métodos (ecocardiograma 2D, ecocardiograma 3D e ressonância magnética cardíaca)

O ecocardiograma 2D e 3D tiveram concordância ruim entre si na avaliação da AVA e da FEVE. Entretanto, quando comparados com a ressonância magnética na avaliação da FEVE, o ecocardiograma 2D teve boa concordância enquanto o ecocardiograma 3D demonstrou uma concordância ruim, sugerindo que a avaliação da FEVE pelo método Simpson é adequada e comparável à ressonância magnética nesse grupo de pacientes com BFBG.

Dessa maneira, em pacientes com EAo BFBG, o ecocardiograma 3D não trouxe informações adicionais em relação a função e gravidade anatômica. Além disso, nenhum de seus parâmetros correlacionou-se com a RC.

7.7 Objetivos secundários

A mortalidade cirúrgica em 30 dias foi significativamente maior que a estimada pelos escores de risco. Isso demonstra que pacientes com BFBG possuem fatores intrínsecos que fazem com que os escores EuroSCORE II e STS não consigam prever adequadamente a mortalidade nesse grupo. Apesar de os pacientes EAoRC+ apresentarem menor tempo de anóxia quando comparados aos pacientes EAoRC- (44 [38-60 vs 68 [53-90] min, $p=0,003$, respectivamente), esse parâmetro não influenciou em aumento de mortalidade. Pacientes com RC também apresentaram menor taxa de reinternação em 30 dias (0,0 vs 27,3%, $p=0,028$, respectivamente), entretanto não houve diferença em relação ao endpoint composto por morte + dispneia NYHA classe funcional III/IV + reinternação em 30 dias.

Não encontramos diferenças entre os grupos EAoRC+ e EAoRC- em relação a variação dos parâmetros ecocardiográficos, laboratoriais e de ressonância magnética quando comparados os períodos pré e pós-intervenção, com exceção da massa do ventrículo esquerdo pelo ecocardiograma, que teve uma variação mais marcante nos pacientes com RC (34,0 [1,0 a 51,0] vs 3,5 [-21,5 a 25,7] g/m², $p=0,041$, respectivamente). Independente da RC, houve uma

tendência a aumento do ECV (-2,28 [-6,28 a -0,36]%) e iECV (-2,14 [-8,81 a 4,08] ml/m²) no período pós-intervenção que pode ser justificado pela precocidade na realização dos exames pós-operatórios em relação aos trabalhos recentes publicados, que sugerem que a redução da fibrose e remodelamento do miócito ocorrem após cerca de 1 ano da intervenção ⁷⁷. Entretanto, na concepção do atual estudo, tais dados ainda não existiam na literatura.

Em relação aos preditores de endpoint composto por morte + dispneia NYHA classe funcional III/IV + reinternação em 30 dias, na análise multivariada, o único parâmetro encontrado foi o gradiente transaórtico médio (OR: 0,729, IC 95%: 0,535-0,992, p=0,044), sugerindo que quanto menor o gradiente médio pré-operatório, menor a resposta inotrópica do ventrículo esquerdo e maior a chance de eventos. Outro aspecto importante foi que no seguimento global final, com mediana de 25,0 meses, a mortalidade foi de 39,0%, diferente dos 68,0% de mortalidade apresentada em pacientes com EAo importante em tratamento clínico-medicamentoso, como demonstrado no acompanhamento de 2 anos do PARTNER Trial ⁸². Apesar das críticas relacionadas à comparação de diferentes populações e estudos, tais dados sugerem benefício na intervenção valvar em pacientes com BFBG quando comparado com a história natural da valvopatia aórtica.

8. CONCLUSÕES

Não encontramos, no presente estudo, fatores laboratoriais ou de ressonância magnética que influenciassem na RC aferida pelo EcoS.

A AVA e insuficiência mitral funcional moderada/importante foram os únicos preditores de RC encontrados.

O ecocardiograma 3D não agregou informações na avaliação da RC ou da gravidade anatômica valvar.

A fibrose intersticial difusa, medida pelo ECV e iECV, não foi suficiente para explicar a resposta ventricular durante o EcoS.

Apesar da significativa mortalidade em longo prazo demonstrada com o tratamento intervencionista nos pacientes com BFBG, esta ainda aparenta ser menor do que a mortalidade descrita na história natural da EAo.

9. ANEXOS

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Contribuição da Ressonância Magnética Cardíaca (Mapa T1) e Ecocardiograma Tridimensional para avaliação da Reserva Contrátil em pacientes com Estenose Aórtica Importante com Gradiente Baixo e Fração de Ejeção Reduzida.

PESQUISADOR :Roney Orismar Sampaio.

CARGO/FUNÇÃO: Médico Assistente INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 71.832.

UNIDADE DO HCFMUSP: Incor - Instituto do Coração - Unidade Clínica de Cardiopatias Valvares.

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 36 meses

Convidamos o Sr(a) a participar do estudo "Contribuição da Ressonância Magnética Cardíaca (Mapa T1) e Ecocardiograma Tridimensional para avaliação da Reserva Contrátil em pacientes com Estenose Aórtica Importante com Gradiente Baixo e Fração de Ejeção Reduzida".

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que tem como objetivo avaliar a contribuição de novos métodos diagnósticos (Ressonância Magnética Cardíaca e Ecocardiograma Tridimensional) para o manejo de casos de Estenose Aórtica Importante com gradiente baixo e fração de ejeção reduzida.

A Estenose Aórtica com gradiente baixo e fração de ejeção reduzida corresponde, geralmente, a um envelhecimento da valva do coração associado à disfunção ventricular esquerda, ou seja, associado a um mau funcionamento do músculo do coração. Trata-se

de uma doença não muito diagnosticada na prática clínica e que necessita de novos estudos para seu adequado entendimento.

O estudo incluirá os pacientes que apresentam estenose aórtica importante com indicação de tratamento cirúrgico, ou seja, troca da valva.

Além dos exames realizados na rotina pré-operatória do serviço de Valvopatias de InCor (eletrocardiograma, radiografia de tórax, hemograma, sorologias, coagulograma, função renal e eletrólitos) e cateterismo cardíaco (para pacientes selecionados, habitualmente com mais de 40 anos com importante suspeita clínica de insuficiência coronariana), pretendemos realizar também os seguintes exames:

- a) Exames laboratoriais (através de coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço) que incluirão análise de Troponina, BNP (peptídeo natriurético cerebral) e PCR (proteína C reativa).
- b) Ecocardiograma Bidimensional e Tridimensional.
- c) Ressonância Magnética do coração.
- d) Ecocardiograma sob estresse com Dobutamina em pacientes selecionados, ou seja, quando houver pouco ou nenhum sintoma de insuficiência cardíaca, por exemplo, falta de ar, inchaço nas pernas, cansaço/fadiga para suas atividades do dia a dia e houver suspeita da doença a ser estudada (“estenose valvar aórtica com fluxo reduzido e gradiente baixo”).
- e) Biópsia Endomiocárdica (retirada de um pequeno pedaço do músculo cardíaco para análise do tecido do muscular cardíaco) durante a cirurgia para a troca da valva aórtica.

Durante a realização dos exames você pode apresentar algum tipo de desconforto durante a punção venosa, como dor, sensação de opressão durante obtenção de imagem pelo transdutor ao realizar o ecocardiograma ou sensação de claustrofobia (em geral um mal-estar que ocorre quando ficamos em lugar fechado) durante a ressonância magnética cardíaca.

O ecocardiograma com estresse farmacológico será realizado inicialmente para selecionar os pacientes participantes do grupo de estenose aórtica com fluxo baixo e gradiente reduzido pouco ou sem sintomas. Este exame envolve o uso de um medicamento chamado Dobutamina que pode trazer desconforto como palpitações, mal-estar, descompensação da insuficiência cardíaca e raramente arritmias graves.

A participação no estudo poderá não oferecer benefício direto para o paciente. Trata-se de estudo experimental testando a hipótese de que novos métodos diagnósticos poderão ajudar na avaliação de um grupo específico de estenose aórtica

importante. Ao final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício com a realização desses novos métodos.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

É afirmado o compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. **Roney Orismar Sampaio** que pode ser encontrado no endereço: **Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – Cerqueira César - São Paulo/ SP – CEP 05403-900, Telefone (11) 2661-5056.** Em caso de emergência o Sr (a) deverá entrar em contato com o número (11) 2661-5405, ou se dirigir ao serviço de Pronto-Socorro do Hospital mais próximo ou ao Instituto do Coração. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa clínica, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-7585 / 2661-1548/ 2661-1549 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Contribuição da Ressonância Magnética Cardíaca (Mapa T1) e Ecocardiograma Tridimensional para avaliação da Reserva Contrátil em pacientes com Estenose Aórtica Importante com Gradiente Baixo e Fração de Ejeção Reduzida". Eu discuti com o Dr. **Roney Orismar Sampaio** sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL**

1. NOME: :.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:.....
BAIRRO: CIDADE:.....
CEP: TELEFONE: DDD (.....).....



3858/12/114

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: CONTRIBUIÇÃO DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA (MAPA T1) E ECOCARDIOGRAMA TRIDIMENSIONAL PARA AVALIAÇÃO DA ESTENOSE AÓRTICA IMPORTANTE COM GRADIENTE BAIXO E FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA

Pesquisador Responsável: Roney Orismar Sampaio **Versão:** 2

Pesquisador Executante: Vitor Emer Egypto Rosa **CAAE:** 10216613.4.0000.0068

Coautores: Marcelo Luiz Campos Vieira, Lea Demarchi, Pablo M A Pomerantzeff, Carlos Eduardo Rochitte, Flavio Tarasoutchi, César Higa Nomura

Finalidade Acadêmica: Doutorado

Orientador: Flavio Tarasoutchi

Instituição: HCFMUSP

Departamento: COMISSÃO CIENTÍFICA DO INCOR

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 10103

Número do Parecer: 1.135.831

Data da Relatoria: 01/07/2015

Apresentação do Projeto: Cientes modificação do pesquisador executante para o Dr. Vitor Emer Egypto Rosa, da inclusão dos co-pesquisadores Dr. Flavio Tarasoutchi e Dr. Cesar Higa Nomura, e da exclusão do pesquisador Dr. Max Grinberg. O pesquisador informa ainda que o projeto será tese de doutorado do aluno VITOR EMER EGYPTO ROSA tendo como orientador DR. FLAVIO TARASOUTCHI.

Objetivo da Pesquisa: Não foram modificados por esta comunicação.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Não foram modificados por esta comunicação.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Sem comentários adicionais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Não foram modificados por esta comunicação.

Recomendações: Sem recomendações adicionais.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Cientes.

Situação do Parecer: Aprovado.

Necessita Apreciação da CONEP: Não.

São Paulo, 01 de Julho de 2015

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador
Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

COMISSÃO CIENTÍFICA
RECEBIDO

13 / 07 / 2015

Anna Lucia



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Contribuição da Ressonância Magnética Cardíaca (Mapa T1) e Ecocardiograma Tridimensional para avaliação da Reserva Contrátil em pacientes com Estenose Aórtica Importante com Gradiente Baixo e Fração de Ejeção Reduzida

Pesquisador: RONEY ORISMAR SAMPAIO

Área Temática: Área 3. Fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos (fases I, II e III) ou não registrados no país (ainda que fase IV), ou quando a pesquisa for referente a seu uso com modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas, incluindo seu emprego em combinações.

Versão: 3

CAAE: 10216613.4.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P
FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.070.877

Apresentação do Projeto:

Emenda para alteração de título do projeto, inclusão de subprojeto da pesquisadora Thamara Carvalho Moraes - "Caracterização da Hipertrofia dos Cardiomiócitos e remodelamento Ventricular pela Ressonância Cardíaca em Pacientes portadores e estenose Valvar aórtica Grave" sob orientação do pesquisador José Rodrigues Parga Filho.

Modifica-se o título do projeto original de "Contribuição da Ressonância Magnética Cardíaca (Mapa T1) e Ecocardiograma Tridimensional para Avaliação da Estenose Aórtica Importante com Gradiente Baixo e Fração de Ejeção Reduzida" para "Contribuição da Ressonância Magnética Cardíaca (Mapa T1) e Ecocardiograma Tridimensional para

Avaliação da Reserva Contrátil em pacientes com Estenose Aórtica Importante com Gradiente Baixo e Fração de Ejeção Reduzida"

Objetivo da Pesquisa:

Emenda para incluir subprojeto - avaliação de pacientes com estenose aórtica com o emprego da ressonancia magnética.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010

UF: SP **Município:** SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 2.070.877

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não houve modificação em razão da emenda proposta.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem comentários adicionais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O termo de consentimento foi ajustado apropriadamente com a mudança do título.

Recomendações:

Sem recomendações originais.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_865409 E2.pdf	10/05/2017 13:57:16		Aceito
Outros	Analise_Orcamentaria_3858_12_114_Sub_Thamara.pdf	15/02/2017 17:48:37	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Subprojeto_Doutorado.docx	15/02/2017 17:47:50	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Relatorio_Parcial_Projeto_Mae.pdf	15/02/2017 17:47:32	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	PARECER_SCOC_anonimizado_SUB_SDC3858_12_114.pdf	15/02/2017 17:46:57	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Carta_para_Comissao_assinada.pdf	15/02/2017 17:46:43	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Modelo_TCLE_novo_fev_2017_2.doc	15/02/2017 17:45:56	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Descricao_do_Projeto_com_Alteracoes.docx	10/02/2017 09:38:22	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	RELATORIO_PARCIA_DE_PESQUISA_fapesp.doc	10/02/2017 09:37:16	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Formulario.pdf	10/02/2017 09:34:37	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Carta.pdf	10/02/2017	Elaine Lagonegro	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.070.877

Outros	Carta.pdf	09:28:14	Santana Martinho	Aceito
Outros	scan056.pdf	29/06/2015 14:15:15		Aceito
Outros	CARTA VITOR.pdf	29/06/2015 14:14:47		Aceito
Outros	Devolução a pedido do CEP.doc	21/03/2013 15:53:16		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	protocolo 10103.pdf	06/03/2013 09:44:43		Aceito
Outros	on line 10103.pdf	05/03/2013 17:28:13		Aceito
Folha de Rosto	FR 10103.pdf	05/03/2013 17:27:50		Aceito
Outros	tese_ale170001.pdf	13/02/2013 18:28:45		Aceito
Outros	tese_ale160001.pdf	13/02/2013 18:27:56		Aceito
Outros	tese_ale150002.pdf	13/02/2013 18:27:34		Aceito
Outros	tese_ale150001.pdf	13/02/2013 18:27:15		Aceito
Outros	tese_ale130001.pdf	13/02/2013 18:26:54		Aceito
Outros	tese_ale120001.pdf	13/02/2013 18:26:21		Aceito
Outros	tese_ale110001.pdf	13/02/2013 18:25:55		Aceito
Outros	tese_ale100001.pdf	13/02/2013 18:25:33		Aceito
Outros	tese_ale90001.pdf	13/02/2013 18:25:10		Aceito
Outros	tese_ale80001.pdf	13/02/2013 18:24:46		Aceito
Outros	tese_ale70001.pdf	13/02/2013 18:24:22		Aceito
Outros	tese_ale60001.pdf	13/02/2013 18:23:07		Aceito
Outros	tese_ale50001.pdf	13/02/2013 18:22:47		Aceito
Outros	tese_ale40001.pdf	13/02/2013 18:22:04		Aceito
Outros	tese_ale30001.pdf	13/02/2013 18:21:37		Aceito
Outros	tese_ale20001.pdf	13/02/2013 18:20:44		Aceito
Outros	tese_ale0001.pdf	13/02/2013		Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010

UF: SP Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 2.070.877

Outros	tese_ale0001.pdf	18:19:21		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Modelo TCLE _ novo_ 01_11_2012.doc	01/11/2012 13:25:12		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 18 de Maio de 2017

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

10. REFERÊNCIAS

1. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(22):e57-e185.
2. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(2):252-89.
3. Members: ATF, Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2017;52(4):616-64.
4. Tarasoutchi F, Montera M, Grinberg M, Barbosa M, Piñeiro D, Sánchez C, et al. Diretriz brasileira de valvopatias-SBC 2011/I Diretriz interamericana de valvopatias-SIAC 2011. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2011;97(5):01-67.
5. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AldO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, et al. Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias: Abordagem das Lesões Anatomicamente Importantes. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2017;109(6):1-34.
6. Pibarot P, Dumesnil JG. Low-flow, low-gradient aortic stenosis with normal and depressed left ventricular ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(19):1845-53.

7. Clavel M-A, Pibarot P. Assessment of low-flow, low-gradient aortic stenosis: multimodality imaging is the key to success. 2014.
8. Connolly HM, Oh JK, Schaff HV, Roger VL, Osborn SL, Hodge DO, et al. Severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and severe left ventricular dysfunction: result of aortic valve replacement in 52 patients. *Circulation*. 2000;101(16):1940-6.
9. Clavel M-A, Fuchs C, Burwash IG, Mundigler G, Dumesnil JG, Baumgartner H, et al. Predictors of outcomes in low-flow, low-gradient aortic stenosis: results of the multicenter TOPAS Study. *Circulation*. 2008;118(14 suppl 1):S234-S42.
10. Clavel M-A, Burwash IG, Mundigler G, Dumesnil JG, Baumgartner H, Bergler-Klein J, et al. Validation of conventional and simplified methods to calculate projected valve area at normal flow rate in patients with low flow, low gradient aortic stenosis: the multicenter TOPAS (True or Pseudo Severe Aortic Stenosis) study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(4):380-6.
11. Monin J-L, Quéré J-P, Monchi M, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, et al. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation*. 2003;108(3):319-24.
12. Brogan WC, Grayburn PA, Lange RA, Hillis LD. Prognosis after valve replacement in patients with severe aortic stenosis and a low transvalvular pressure gradient. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;21(7):1657-60.

13. Blitz LR, Gorman M, Herrmann HC. Results of aortic valve replacement for aortic stenosis with relatively low transvalvular pressure gradients. *The American journal of cardiology*. 1998;81(3):358-62.
14. Smith RL, Larsen D, Crawford MH, Shively BK. Echocardiographic predictors of survival in low gradient aortic stenosis. *The American journal of cardiology*. 2000;86(7):804-7, A10.
15. Schwammenthal E, Vered Z, Moshkowitz Y, Rabinowitz B, Ziskind Z, Smolinski AK, et al. Dobutamine Echocardiography in Patients With Aortic Stenosis and Left Ventricular Dysfunction: Predicting Outcome as a Function of Management Strategy. *Chest*. 2001;119(6):1766-77.
16. Monin J-L, Monchi M, Gest V, Duval-Moulin A-M, Dubois-Rande J-L, Gueret P. Aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction and low transvalvular pressure gradients: risk stratification by low-dose dobutamine echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(8):2101-7.
17. Quere J-P, Monin J-L, Levy F, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, et al. Influence of preoperative left ventricular contractile reserve on postoperative ejection fraction in low-gradient aortic stenosis. *Circulation*. 2006;113(14):1738-44.
18. Pai RG, Varadarajan P, Razzouk A. Survival benefit of aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis with low ejection fraction and low gradient with normal ejection fraction. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2008;86(6):1781-9.

19. Levy F, Laurent M, Monin JL, Maillet JM, Pasquet A, Le Tourneau T, et al. Aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and long-term outcome: a European multicenter study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(15):1466-72.
20. deFilippi CR, Willett DL, Brickner ME, Appleton CP, Yancy CW, Eichhorn EJ, et al. Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. *American Journal of Cardiology*. 1995;75(2):191-4.
21. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R, et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *European Heart Journal–Cardiovascular Imaging*. 2016;17(11):1191-229.
22. Tribouilloy C, Lévy F, Rusinaru D, Guéret P, Petit-Eisenmann H, Baleynaud S, et al. Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(20):1865-73.
23. Ribeiro HB, Lerakis S, Gilard M, Cavalcante JL, Makkar R, Herrmann HC, et al. Transcatheter aortic valve replacement in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis: The TOPAS-TAVI registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(12):1297-308.

-
24. Kamperidis V, Delgado V, van Mieghem NM, Kappetein AP, Leon MB, Bax JJ. Diagnosis and management of aortic valve stenosis in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(5):469-81.
 25. Quere JP, Monin JL, Levy F, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, et al. Influence of preoperative left ventricular contractile reserve on postoperative ejection fraction in low-gradient aortic stenosis. *Circulation.* 2006;113(14):1738-44.
 26. Pierard LA, Dulgheru R. Evaluation of aortic stenosis: an update--including low-flow States, myocardial mechanics, and stress testing. *Curr Cardiol Rep.* 2015;17(6):42.
 27. Monin JL, Quere JP, Monchi M, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, et al. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation.* 2003;108(3):319-24.
 28. Rabischoffsky A. Eco tridimensional: um grande avanço. *Rev bras ecocardiogr imagem cardiovasc.* 2009:32-9.
 29. SHEIKH KH, SMITH SW, RAMM OV, KISSLO J. Real-Time, Three-Dimensional Echocardiography: Feasibility and Initial Us. *Echocardiography.* 1991;8(1):119-25.
 30. Blot-Souletie N, Hébrard A, Acar P, Carrié D, Puel J. Comparison of accuracy of aortic valve area assessment in aortic stenosis by real time three-dimensional echocardiography in biplane mode versus two-dimensional transthoracic and transesophageal echocardiography. *Echocardiography.* 2007;24(10):1065-72.

31. de Isla LP, Zamorano J, de la Yglesia RP, Cioccarelli S, Almería C, Rodrigo JL, et al. Quantification of aortic valve area using three-dimensional echocardiography. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2008;61(5):494-500.
32. Gutierrez-Chico JL, Zamorano JL, Prieto-Moriche E, Hernández-Antolín RA, Bravo-Amaro M, Pérez de Isla L, et al. Real-time three-dimensional echocardiography in aortic stenosis: a novel, simple, and reliable method to improve accuracy in area calculation. *European heart journal*. 2007;29(10):1296-306.
33. Parente GBdO, Moreira MN, Cavalcanti MdM, Junior F, Rodrigues E, Santos FAG, et al. Utilização da ecocardiografia tridimensional para avaliação de estenose aórtica importante com gradiente reduzido. *Rev bras ecocardiogr imagem cardiovasc*. 2009;22(3):65-8.
34. Mazzola AA. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. *Revista Brasileira de Física Médica*. 2009;3(1):117-29.
35. Nickl W, Füh R, Smettan J, Köhler T, Lankisch M, Kramer F, et al. Assessment of aortic valve area combining echocardiography and magnetic resonance imaging. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2012;98(3):234-42.
36. John AS, Dill T, Brandt RR, Rau M, Ricken W, Bachmann G, et al. Magnetic resonance to assess the aortic valve area in aortic stenosis: how does it compare to current diagnostic standards? *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(3):519-26.

37. Sparrow P, Messroghli DR, Reid S, Ridgway JP, Bainbridge G, Sivananthan MU. Myocardial T1 mapping for detection of left ventricular myocardial fibrosis in chronic aortic regurgitation: pilot study. *American Journal of Roentgenology*. 2006;187(6):W630-W5.
38. Martins CS. Troponina: estrutura, fisiopatologia e importância clínica para além da isquemia miocárdica. *Arquivos de Medicina*. 2009;23(6):221-40.
39. Elster SK, Braunwald E, Wood HF. A study of C-reactive protein in the serum of patients with congestive heart failure. *American heart journal*. 1956;51(4):533-41.
40. Yin W-H, Chen J-W, Jen H-L, Chiang M-C, Huang W-P, Feng A-N, et al. Independent prognostic value of elevated high-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure. *American heart journal*. 2004;147(5):931-8.
41. Boer BPN, Vieira MLC, Sampaio RO, Abensur H, Oliveira AGd, Fernandes JR, et al. Correlation to NT-ProBNP and remodeling after cardiac surgery. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2013;100(5):469-75.
42. Bergler-Klein J, Mundigler G, Pibarot P, Burwash IG, Dumesnil JG, Blais C, et al. B-type natriuretic peptide in low-flow, low-gradient aortic stenosis: relationship to hemodynamics and clinical outcome: results from the Multicenter Truly or Pseudo-Severe Aortic Stenosis (TOPAS) study. *Circulation*. 2007;115(22):2848-55.
43. Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, Aggarwal SR, Malouf J, Araoz PA, et al. The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(24):2329-38.

44. Clavel MA, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, Capoulade R, Malouf J, Aggarwal S, et al. Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(12):1202-13.
45. Cueff C, Serfaty JM, Cimadevilla C, Laissy JP, Himbert D, Tubach F, et al. Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. *Heart*. 2011;97(9):721-6.
46. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2005;18(12):1440-63.
47. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2003;16(7):777-802.
48. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2017;30(4):372-92.

49. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39 e14.
50. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: a consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2017;19(1):75.
51. Chin CW, Everett RJ, Kwiecinski J, Vesey AT, Yeung E, Esson G, et al. Myocardial fibrosis and cardiac decompensation in aortic stenosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(11):1320-33.
52. Clavel MA, Fuchs C, Burwash IG, Mundigler G, Dumesnil JG, Baumgartner H, et al. Predictors of outcomes in low-flow, low-gradient aortic stenosis: results of the multicenter TOPAS Study. *Circulation*. 2008;118(14 Suppl):S234-42.
53. Tribouilloy C, Levy F, Rusinaru D, Gueret P, Petit-Eisenmann H, Baleynaud S, et al. Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(20):1865-73.

54. Bergler-Klein J, Mundigler G, Pibarot P, Burwash IG, Dumesnil JG, Blais C, et al. B-type natriuretic peptide in low-flow, low-gradient aortic stenosis: relationship to hemodynamics and clinical outcome: results from the Multicenter Truly or Pseudo-Severe Aortic Stenosis (TOPAS) study. *Circulation*. 2007;115(22):2848-55.
55. deFilippi CR, Willett DL, Brickner ME, Appleton CP, Yancy CW, Eichhorn EJ, et al. Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. *Am J Cardiol*. 1995;75(2):191-4.
56. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135(25):e1159-e95.
57. Clavel MA, Burwash IG, Pibarot P. Cardiac Imaging for Assessing Low-Gradient Severe Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(2):185-202.
58. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European heart journal*. 2017;38(36):2739-+.

-
59. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015;385(9986):2485-91.
60. Herrmann S, Stork S, Niemann M, Lange V, Strotmann JM, Frantz S, et al. Low-gradient aortic valve stenosis myocardial fibrosis and its influence on function and outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(4):402-12.
61. Nishimura RA, Grantham JA, Connolly HM, Schaff HV, Higano ST, Holmes DR, Jr. Low-output, low-gradient aortic stenosis in patients with depressed left ventricular systolic function: the clinical utility of the dobutamine challenge in the catheterization laboratory. *Circulation*. 2002;106(7):809-13.
62. Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, Pomerantzeff PM, Spina GS, Sampaio RO, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(4):278-87.
63. Weidemann F, Herrmann S, Stork S, Niemann M, Frantz S, Lange V, et al. Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Circulation*. 2009;120(7):577-84.
64. Bull S, White SK, Piechnik SK, Flett AS, Ferreira VM, Loudon M, et al. Human non-contrast T1 values and correlation with histology in diffuse fibrosis. *Heart*. 2013;99(13):932-7.
65. Flett AS, Hayward MP, Ashworth MT, Hansen MS, Taylor AM, Elliott PM, et al. Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: preliminary validation in humans. *Circulation*. 2010;122(2):138-44.

-
66. Germain P, El Ghannudi S, Jeung MY, Ohlmann P, Epailly E, Roy C, et al. Native T1 mapping of the heart - a pictorial review. *Clin Med Insights Cardiol.* 2014;8(Suppl 4):1-11.
67. Iles L, Pflugger H, Phrommintikul A, Cherayath J, Aksit P, Gupta SN, et al. Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(19):1574-80.
68. Kehr E, Sono M, Chugh SS, Jerosch-Herold M. Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for detection and quantification of fibrosis in human myocardium in vitro. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2008;24(1):61-8.
69. Kellman P, Hansen MS. T1-mapping in the heart: accuracy and precision. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014;16:2.
70. Lee SP, Lee W, Lee JM, Park EA, Kim HK, Kim YJ, et al. Assessment of diffuse myocardial fibrosis by using MR imaging in asymptomatic patients with aortic stenosis. *Radiology.* 2015;274(2):359-69.
71. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivananthan MU, Ridgway JP. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med.* 2004;52(1):141-6.
72. Mewton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D, Lima JA. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(8):891-903.
73. Wong TC, Piehler K, Meier CG, Testa SM, Klock AM, Aneizi AA, et al. Association between extracellular matrix expansion quantified by cardiovascular magnetic resonance and short-term mortality. *Circulation.* 2012;126(10):1206-16.

74. Chin CW, Everett RJ, Kwiecinski J, Vesey AT, Yeung E, Esson G, et al. Myocardial Fibrosis and Cardiac Decompensation in Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016.
75. Nadjiri J, Nieberler H, Hendrich E, Will A, Pellegrini C, Husser O, et al. Prognostic value of T1-mapping in TAVR patients: extra-cellular volume as a possible predictor for peri- and post-TAVR adverse events. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32(11):1625-33.
76. Everett RJ, Tastet L, Clavel M-A, Chin CW, Capoulade R, Vassiliou VS, et al. Progression of hypertrophy and myocardial fibrosis in aortic stenosis: a multicenter cardiac magnetic resonance study. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(6):e007451.
77. Treibel TA, Kozor R, Schofield R, Benedetti G, Fontana M, Bhuvana AN, et al. Reverse myocardial remodeling following valve replacement in patients with aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(8):860-71.
78. Treibel TA, Fontana M, Maestrini V, Castelletti S, Rosmini S, Simpson J, et al. Automatic measurement of the myocardial interstitium: synthetic extracellular volume quantification without hematocrit sampling. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(1):54-63.
79. Cavalcante JL, Rijal S, Abdelkarim I, Althouse AD, Sharbaugh MS, Fridman Y, et al. Cardiac amyloidosis is prevalent in older patients with aortic stenosis and carries worse prognosis. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2017;19(1):98.

80. Galat A, Guellich A, Bodez D, Slama M, Dijos M, Zeitoun DM, et al. Aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis: the chicken or the egg? *European heart journal*. 2016;37(47):3525-31.
81. Martinez-Naharro A, Kotecha T, Norrington K, Boldrini M, Rezk T, Quarta C, et al. Native T1 and Extracellular Volume in Transthyretin Amyloidosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018.
82. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, et al. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(18):1696-704.

APÊNDICE

ORIGINAL ARTICLE

Myocardial Fibrosis in Classical Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis

Insights From a Cardiovascular Magnetic Resonance Study

See Editorial by Bing and Dweck

BACKGROUND: Few data exist on the degree of interstitial myocardial fibrosis in patients with classical low-flow, low-gradient aortic stenosis (LFLG-AS) and its association with left ventricular flow reserve (FR) on dobutamine stress echocardiography. This study sought to evaluate the diffuse interstitial fibrosis measured by T1 mapping cardiac magnetic resonance technique in LFLG-AS patients with and without FR.

METHODS: Prospective study including 65 consecutive patients (41 LFLG-AS [mean age, 67.1 ± 8.4 years; 83% men] and 24 high-gradient aortic stenosis used as controls) undergoing dobutamine stress echocardiography to assess FR and cardiac magnetic resonance to determine the extracellular volume (ECV) fraction of the myocardium, indexed ECV (iECV) to body surface area and late gadolinium enhancement.

RESULTS: Interstitial myocardial fibrosis measured by iECV was higher in patients with LFLG-AS with and without FR as compared with high-gradient aortic stenosis (35.25 ± 9.75 versus 32.93 ± 11.00 versus 21.19 ± 6.47 mL/m², respectively; $P < 0.001$). However, both ECV and iECV levels were similar between LFLG-AS patients with and without FR ($P = 0.950$ and $P = 0.701$, respectively). Also, FR did not correlate significantly with ECV ($r = -0.16$, $P = 0.31$) or iECV ($r = 0.11$, $P = 0.51$). Late gadolinium enhancement mass was also similar in patients with versus without FR but lower in high-gradient aortic stenosis (13.3 ± 10.2 versus 10.5 ± 7.5 versus 4.8 ± 5.9 g, respectively; $P = 0.018$).

CONCLUSIONS: Patients with LFLG-AS have higher ECV, iECV, and late gadolinium enhancement mass compared with high-gradient aortic stenosis. Moreover, among patients with LFLG-AS, the degree of myocardial fibrosis was similar in patients with versus those without FR. These findings suggest that diffuse myocardial fibrosis may not be the main factor responsible for the absence of FR in LFLG-AS patients.

Vitor E.E. Rosa, MD
Henrique B. Ribeiro, MD, PhD
Roney O. Sampalo, MD, PhD
Thamara C. Morais, MD
Marcela E.E. Rosa, MD
Lucas J.T. Pires, MD
Marcelo L.C. Vielra, MD, PhD
Wilson Mathias, Jr, MD, PhD
Carlos E. Rochitte, MD, PhD
Antonio S.A.L. de Santis, MD, PhD
Joao Ricardo C. Fernandes, MD
Tarso A.D. Accorsi, MD, PhD
Pablo M.A. Pomerantzeff, MD, PhD
Josep Rodés-Cabau, MD
Philippe Pibarot, DVM, PhD
Flavio Tarasoutchi, MD, PhD

Key Words: aortic valve stenosis
fibrosis ■ heart ■ humans
magnetic resonance imaging

© 2019 American Heart Association, Inc.
<https://www.ahajournals.org/journal/circimaging>

CLINICAL PERSPECTIVE

Patients with classical low-flow, low-gradient aortic stenosis have a higher extent of cardiac magnetic resonance extracellular volume fraction of the myocardium, indexed extracellular volume to body surface area, and late gadolinium enhancement as compared with patients with high-gradient aortic stenosis with normal left ventricular ejection fraction, irrespective of the flow reserve status, as determined by dobutamine stress echocardiography. These findings suggest that the absence of flow reserve on dobutamine stress echocardiography is not associated with the amount of interstitial myocardial fibrosis. The results of this study also suggest that flow reserve as measured by dobutamine stress echocardiography should not be used as a prognostic tool in patients with classical low-flow, low-gradient aortic stenosis because it does not associate with parameters of myocardial damage on cardiac magnetic resonance. Dobutamine stress echocardiography is still helpful to confirm stenosis severity and thus to manage such challenging group of patients with classical low-flow, low-gradient aortic stenosis. Further larger studies with longer term follow-up should evaluate the potential prognostic impact of the degree of interstitial myocardial fibrosis in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis and reduced left ventricular ejection fraction.

Low-flow, low-gradient aortic stenosis (LFLG-AS) with low ejection fraction is an advanced stage of aortic stenosis (AS), which not only has a poor prognosis with medical treatment but also carries out high operative mortality with surgical aortic valve replacement (AVR).^{1,2} In such patients, dobutamine stress echocardiography (DSE) is essential to assess the presence of left ventricular flow reserve (FR) and thus to confirm the AS severity and the indication of AVR.¹⁻⁵ There are conflicting data on FR mortality predictive value. Although FR does not predict mortality or left ventricular ejection fraction (LVEF) improvement after transcatheter AVR, absence of FR is associated with high 30-day mortality after surgical AVR, and previous studies have suggested that this association could be related to extensive interstitial fibrosis.^{1,4-8} Nonetheless, there is a lack of data on the mechanisms determining FR in LFLG-AS, and studies to date have focused on focal fibrosis as evaluated by late gadolinium enhancement (LGE) cardiac magnetic resonance (CMR) or tissue biopsy.⁹⁻¹¹

The extracellular volume (ECV) fraction of the myocardium determined by CMR is a novel parameter that is well correlated with the extent of diffuse myocardial fibrosis.¹²⁻¹⁴ ECV is a valuable tool to distinguish early

from late ventricular dysfunction in nonvalvular cardiomyopathy.¹⁵ However, patients with severe AS have higher amount of interstitial fibrosis, even with normal systolic ventricular function, and no study to date has compared the diffuse myocardial fibrosis by ECV between high-gradient AS (HG-AS) and LFLG-AS patients with and without FR on DSE.¹⁶⁻¹⁸ The main objective of the present study was to evaluate the myocardial diffuse interstitial fibrosis as measured by ECV using T1 mapping CMR in patients with LFLG-AS and to compare them with HG-AS patients. This study also attempts to evaluate whether FR status is associated with different degrees of myocardial fibrosis measured by ECV.

METHODS

Study Population

Between March 2013 and March 2016, we prospectively enrolled 41 consecutive patients with symptomatic LFLG-AS (ie, mean gradient <40 mmHg and indexed aortic valve area (AVA) ≤ 0.6 cm²/m²), with reduced LVEF (<50%; Figure 1). Patients were excluded if they presented the following criteria: (1) severe primary mitral valve disease, (2) severe aortic regurgitation, (3) CMR incompatible devices or contraindications to gadolinium-enhanced CMR, (4) previous valve surgery, (5) nonischemic cardiomyopathies, or (6) diagnosis of pseudosevere AS on DSE (n=4). We have further included 24 additional patients with symptomatic HG-AS (AVA ≤ 1.0 cm² and mean gradient >40 mmHg) with normal LVEF and isolated surgical AVR indication for comparison and similar demographic characteristics in terms of age and sex. The study protocol was reviewed and approved by the local institutional ethics committee. All patients provided written informed consent. The data, analytic methods, and study materials will not be made available to other researchers for purposes of reproducing the results or replicating the procedure.

Study Protocol

Clinical data included age, sex, body surface area, New York Heart Association functional class, documented diagnosis of traditional cardiovascular risk factors, and comorbidities such as hypertension, diabetes mellitus, and coronary artery disease. All of the patients with LFLG-AS underwent DSE, transthoracic echocardiography, T1 mapping and LGE CMR, and laboratory tests, including troponin I (ADVIA Centaur Tnl-Ultra; Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, NY) and B-type natriuretic peptide (ADVIA Centaur; Siemens Medical Solutions Diagnostic, Los Angeles, CA). All patients underwent coronary angiography, and coronary artery disease was defined as the presence of >50% luminal stenosis on major epicardial coronary arteries. Residual SYNTAX score (The Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) was used to estimate the severity of coronary artery disease.¹⁹

Echocardiography

All transthoracic Doppler-echocardiographic exams were analyzed in a central echocardiography laboratory at our institution. All exams were performed at rest and at DSE as

Rosa et al; Myocardial Fibrosis in Aortic Stenosis by CMR

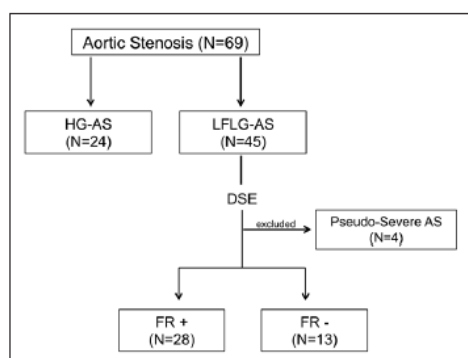


Figure 1. Study flowchart.

Selection of the study population. AS indicates aortic stenosis; DSE, dobutamine stress echocardiography; FR, flow reserve; HG, high gradient; and LFLG, low flow, low gradient.

described previously,^{2,20} using a commercially available ultrasound system (Vivid 9; GE Healthcare, Milwaukee, WI). Briefly, the dobutamine infusion protocol consisted of 5-minute increments of 2.5 to 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per minute up to a maximum dosage of 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per minute. A minimum of 3 consecutive cycles were recorded. Continuous-wave Doppler of the aortic valve velocity spectrum, as well as pulsed-wave Doppler of the left ventricular outflow tract velocity spectrum, was recorded at rest and at each step of the dobutamine protocol. Patients in use of β -blockers or digoxin had these medications stopped or reduced to the lower tolerable dose. LVEF was measured by the biplane Simpson method, and AVA was measured by continuity equation. Left ventricular outflow tract diameter was assumed to be constant at different flow states, and the baseline value was used to calculate stroke volume at baseline and during dobutamine infusion according to standard formulae. The presence of FR was defined as the percentage increase in stroke volume $\geq 20\%$. The presence of true-severe AS was defined by a mean gradient ≥ 40 mmHg with an AVA ≤ 1.0 cm^2 during DSE, and pseudosevere AS was defined by a mean gradient < 40 mmHg and an AVA > 1.0 cm^2 . In the absence of FR, AS severity was further confirmed with aortic valve calcium score on computed tomography (≥ 1200 AU in women and ≥ 2000 AU in men).^{5,21–23} Patients with no FR, low aortic valve calcium score, and no other pathology that could explain the low LVEF were evaluated by an institutional Heart Team for indication of intervention, and AS severity was confirmed during AVR in all of such patients. The stroke volume index, left ventricular end-diastolic volume, left ventricular end-systolic volume, LVEF, and AVA were measured using the methods recommended by the American Society of Echocardiography.^{24,25} In patients with atrial fibrillation, all FR echocardiographic parameters were measured in a mean of 10 consecutive heart beats.²⁴ Left ventricular global longitudinal strain was measured by speckle tracking with dedicated commercial software (EchoPAC V 110.0.x; GE Healthcare, Milwaukee, WI) as previously reported.²⁶ Global longitudinal strain data were expressed in absolute value (%) and were defined as the average of longitudinal strain of the 2-chamber, 3-chamber, and 4-chamber apical views.

CMR Protocol

All patients underwent CMR using a clinical 1.5-T CMR scanner (Achieva; Philips, Best, the Netherlands), and the analyses were performed by 2 investigators in a central CMR core laboratory at our Institution, blinded to clinical and echocardiographic parameters. Images were acquired and coupled to the electrocardiography during breath-hold, and the analyses were performed using CVi42 (Circle CVi; Calgary, Canada) software. Endocardial and epicardial delineations were manually traced in all end-diastolic and end-systolic phase short-axis images. Based on these contours, biventricular end-diastolic volume, end-systolic volume, ejection fraction, and left ventricular mass were automatically calculated. LGE imaging for myocardial fibrosis was performed 10 minutes after a bolus (0.2 mmol/kg body weight) of gadolinium-based contrast. LGE images were acquired using a phase-sensitive inversion recovery sequence and the inversion time was individually determined to null the normal myocardial signal. LGE quantification was obtained with thresholding technique by 3 SDs above remote myocardium.

The Modified Look-Locker inversion-recovery sequence was performed in expiratory apnea, into 3 segments of the left ventricle short axis (base, mid, and apex) before and 15 to 20 minutes after the intravenous injection of 0.2 mmol/kg of gadolinium-based contrast to calculate the native T1 mapping and T1 postcontrast mapping, respectively. Because some of the patients had areas of focal fibrosis by LGE, we performed an analyses including and other excluding all areas of focal fibrosis. Endocardial and epicardial delineations were manually traced in all images of the short-axis 3 segments. In the first analysis, we calculated the T1 value of each segment, which resulted in a global myocardial T1 (pre- and post-gadolinium). In the second analysis, it was used a region of interest in areas without late enhancement, and the myocardial T1 was calculated excluding subendocardial and transmural fibrosis areas (segments with midwall LGE were included). In both analyses, we also placed a region of interest in heart cavity for the T1 calculation of the blood pool (Figure 2). In patients with atrial fibrillation, T1 mapping image acquisition was repeated, and an average of T1 values was calculated in both pregadolinium and postgadolinium sequences.²⁷ Besides, all these patients had controlled heart rate (60–90 bpm) at the time of CMR. ECV was calculated from pregadolinium and postgadolinium T1 measurements of blood and myocardium, and adjusted to patient's hematocrit (collected on the same day of the CMR exam), as follows: $\text{ECV}_{\text{myo}} = (1 - \text{ematocrit}) \times \Delta R1_{\text{myo}} / \Delta R1_{\text{blood}}$. Where $\Delta R1 = (1/T1 \text{ precontrast} - 1/T1 \text{ postcontrast})$. We also calculated the indexed ECV (iECV) using the following formula: $\text{ECV (excluding areas of focal fibrosis)} \times \text{indexed left ventricular end-diastolic myocardial volume}$, as previously described.¹⁸

Statistical Analysis

Continuous variables were presented as mean \pm SD or median (interquartile range). Categorical variables were presented as percentages. Kolmogorov-Smirnov test was used to test normality of the variables. *t* test, Kruskal-Wallis, or ANOVA test was applied for continuous variables, and Fisher exact test or χ^2 test was applied for categorical variables, as appropriate. The post hoc analysis was performed with

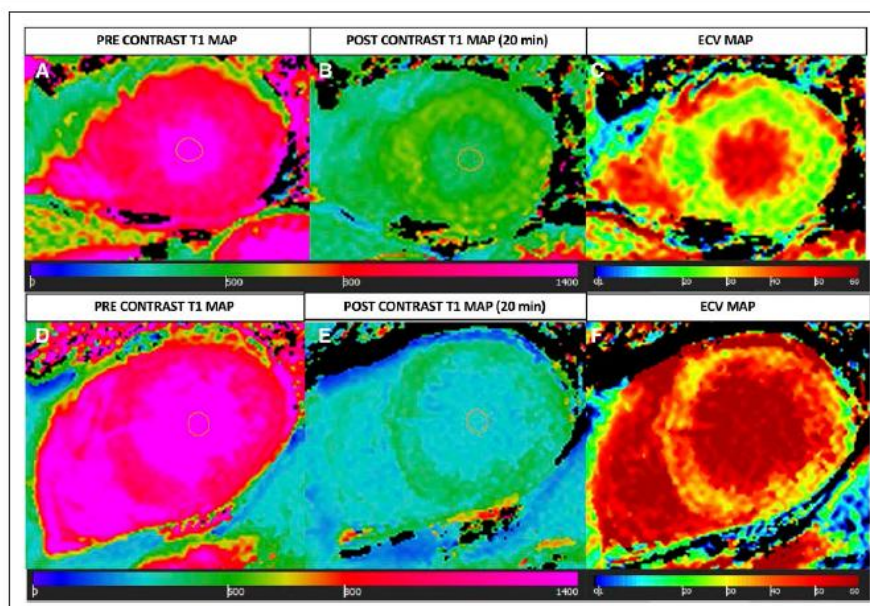


Figure 2. The extracellular volume (ECV) fraction calculation using the T1 mapping cardiovascular magnetic resonance.

Native T1 map (A) and postcontrast T1 map (B), with normal T1 values, were used to calculate the ECV map (C) of a high-gradient aortic stenosis patient (ECV: 26.1% and iECV: 23.2 mL/m²). Native T1 map (D) and postcontrast T1 map (E) show few regions with lower T1 values in native T1 map (yellow and green regions) and even lower values in postcontrast T1 map (green regions) that results in increased ECV values in the ECV map (F) in a low-flow, low-gradient aortic stenosis with low ejection fraction patient (ECV: 31.0% and iECV: 23.2 mL/m²).

Tukey test. Log transformation was applied to normalize the distribution of troponin I, B-type natriuretic peptide, LGE mass, ECV including delayed-enhancement images, ECV excluding delayed-enhancement images, iECV, CMR right ventricular end-diastolic volume index, CMR right ventricular end-systolic volume index, CMR left ventricular end-diastolic volume index, and CMR aortic valve area. Residual SYNTAX score and CMR LVEF were analyzed using Kruskal-Wallis test. Pearson or Spearman correlation coefficients were used to evaluate data correlation, as appropriate. A logistic regression analysis was used to evaluate the predictors of FR. ECV measurements were repeated after 2 weeks by the same and by another observer to test the interobserver and intraobserver variability, using the Bland-Altman method. Variables with a $P < 0.10$ in univariable analyses were entered in the multivariable model. All tests were 2 tailed, and a $P < 0.05$ was used to indicate statistical significance. All analyses were conducted using the statistical package SPSS, version 20 (IBM, Armonk, NY).

RESULTS

Patient Characteristics

The main baseline clinical and laboratory data are shown in Table 1. Among the 41 included patients with LFLG-AS (Tables I and II in the Data Supplement),

the mean age was 67.1 ± 8.4 years, and 82.9% were men. DSE confirmed the presence of FR in 28 patients (68.2%), and 13 patients (31.7%) had no FR. There were no demographic differences between patients with or without FR. Nonetheless, when comparing both groups with LFLG-AS in relation to those with HG-AS, there was a significantly lower incidence of male sex (75.0% versus 100.0% versus 62.5%, respectively; $P=0.010$), atrial fibrillation (17.8% versus 38.4% versus 0%, respectively; $P=0.002$), and coronary artery disease (32.1% versus 53.8% versus 0%, respectively; $P<0.001$) in the HG-AS group, whereas the estimated glomerular filtration rate was higher (55.4 ± 17.1 versus 58.8 ± 20.1 versus 73.8 ± 18.8 mL/min, respectively; $P=0.001$). LFLG-AS patients with and without FR had also higher levels of B-natriuretic peptide when compared with HG-AS (378 [142–650] versus 449 [86–449] versus 47 [28–153] pg/mL, respectively; $P<0.001$) and troponin I (0.04 [0.02–0.10] versus 0.04 [0.01–0.16] versus 0.02 [0.01–0.04] ng/mL, respectively; $P=0.001$). Among patients with LFLG-AS and no FR, the severity of AS was assessed by computed tomography in all patients, and the median valve calcium score was 2600 (1497–5875) AU. There were 2 male patients in the group with LFLG-AS and

Table 1. Baseline Clinical and Laboratory Data of the Study Population

Variable	LFLG-AS			P Value*
	FR+ (n=28)	FR- (n=13)	HG-AS (n=24)	
Clinical data				
Age, y	67.1±9.4	67.1±5.6	64.4±8.0	0.445
Body surface area, m ²	1.79±0.14	1.85±0.13	1.79±0.16	0.195
Male sex	21 (75.0)	13 (100.0)	15 (62.5)	0.010†
Diabetes mellitus	11 (39.2)	5 (38.4)	6 (25.0)	0.505
Hypertension	21 (75.0)	7 (53.8)	12 (50.0)	0.148
Atrial fibrillation	5 (17.8)	5 (38.4)	0 (0)	0.002†‡
Coronary artery disease	9 (32.1)	7 (53.8)	0 (0)	<0.001†‡
Previous myocardial infarction	9 (32.1)	4 (30.8)	0 (0)	0.009†‡
Previous CABG	5 (17.8)	1 (7.6)	0 (0)	0.035‡
Residual SYNTAX score	12.0 (8.0–21.5)	13.0 (9.0–14.5)	0	0.002†‡
Symptoms				
NYHA III/IV	15 (53.5)	7 (53.8)	12 (50.0)	0.960
Angina	10 (35.7)	1 (7.6)	9 (37.5)	0.085
Medications				
ACE inhibitors or ARB	19 (67.8)	11 (84.6)	11 (45.8)	0.046†
β-Blockers	15 (53.5)	7 (53.8)	2 (8.3)	<0.001†‡
Antiplatelets	17 (60.7)	6 (46.1)	5 (20.8)	0.015‡
Diuretics	24 (85.7)	11 (84.6)	17 (70.8)	0.377
Statins	20 (71.4)	9 (69.2)	11 (45.8)	0.136
Digoxin	4 (14.2)	4 (30.7)	2 (8.3)	0.220
Oral anticoagulation	5 (17.8)	6 (46.1)	0 (0)	0.001†
ECG				
Left bundle branch block	8 (28.6)	4 (30.8)	2 (8.3)	0.110
Laboratory data				
Hematocrit, %	41.1±4.9	43.1±3.1	40.9±4.3	0.352
eGFR, mL/min	55.4±17.1	58.8±20.1	73.8±18.8	0.001‡
CKD (eGFR <60 mL/min)	9 (32.14)	4 (30.76)	6 (25.0)	0.238
Troponin I, ng/mL	0.04 (0.02–0.10)	0.04 (0.01–0.16)	0.02 (0.01–0.04)	0.001†‡
B-type natriuretic peptide, pg/mL	378 (142–650)	449 (86–449)	47 (28–153)	<0.001†‡

Values are mean±SD, median (interquartile range), or n (%). ACE indicates angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; CABG, coronary artery bypass graft; CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; FR, flow reserve; HG-AS, high-gradient aortic stenosis; LFLG-AS, low-flow, low-gradient aortic stenosis with low ejection fraction; NYHA, New York Heart Association; and SYNTAX, The Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery.

*Overall P value among groups: LFLG-AS with FR, LFLG-AS without FR and HG-AS groups.

†Significant difference (P<0.05) between LFLG-AS without FR vs HG-AS groups.

‡Significant difference (P<0.05) between LFLG-AS with FR vs HG-AS groups.

no FR with the aortic valve calcium score <2000 AU (patient 1, 1041 AU; patient 2, 1650 AU). In these cases, AS severity was confirmed during surgical AVR, having both cases predominantly fibrotic AS, with a low opening valve area according to pathological evaluation. An additional analysis excluding patients with atrial fibrillation and coronary artery disease (Tables III and IV in the [Data Supplement](#)) and excluding patients without FR and an aortic valve calcium score <2000 AU was also performed (Tables V and VI in the [Data Supplement](#)).

Echocardiography Data

The main baseline echocardiographic and DSE parameters are shown in Table 2. As expected, HG-AS patients had several echocardiographic differences compared with LFLG-AS patients with or without FR. LFLG-AS patients presented a mean AVA of 0.81±0.18 cm² and LVEF of 35.0±9.6% (Table II in the [Data Supplement](#)). There was no significant difference between LFLG-AS patients with FR versus those with no FR, except for a smaller AVA among those with FR (0.77±0.17 ver-

Table 2. Baseline Echocardiographic and DSE Data

Variable	LFLG-AS			P Value*
	FR+ (n=28)	FR- (n=13)	HG-AS (n=24)	
Baseline echocardiography				
LVEF, %	34.6±10.0	37.7±6.8	64.0±5.0	<0.001††
LVEDV, mL	209.5±52.6	194.4±58.3	110.1±30.1	<0.001††
LVESV, mL	137.1±41.2	123.6±51.8	41.5±15.6	<0.001††
LV mass, g/m ²	160.0±54.0	143.3±28.5	133.3±42.5	0.121
Mean gradient, mmHg	28.1±8.3	24.4±9.4	54.7±15.2	<0.001††
Peak aortic valve velocity, m/s	3.2±0.3	3.2±0.6	4.6±0.6	<0.001††
Aortic valve area, cm ²	0.77±0.17	0.94±0.10	0.72±0.15	<0.001†§
Aortic valve area index, cm ² /m ²	0.42±0.09	0.50±0.05	0.41±0.09	0.007†§
Stroke volume index, mL/m ²	36.9±10.3	35.7±7.8	38.0±10.2	0.780
Moderate/severe functional mitral regurgitation	7 (25.0)	6 (46.1)	0 (0)	<0.001††
Moderate/severe functional tricuspid regurgitation	4 (14.2)	1 (7.6)	0 (0)	0.073
DSE				
Peak stress aortic valve area, cm ²	0.79±0.16	0.94±0.03	...	0.018
ΔAortic valve area, cm ²	-0.007±0.134	-0.062±0.123	...	0.233
Basal mean gradient, mmHg	28.1±8.3	24.4±9.4	...	0.226
Peak stress mean gradient, mmHg	43.5±13.1	25.6±12.3	...	0.008
ΔMean gradient, mmHg	13.7±10.9	3.3±3.2	...	0.003
ΔStroke volume index, mL/m ²	8.9±6.1	1.1±4.0	...	0.001
Basal heart rate, bpm	70±9	68±14	...	0.750
Peak stress heart rate, bpm	90±16	86±27	...	0.683
ΔHeart rate, bpm	19±12	17±16	...	0.725
Basal indexed flow rate, mL/m ² ·s	107.6±33.0	108.1±35.2	...	0.972
Peak indexed flow rate, mL/m ² ·s	142.2±34.4	109.3±23.2	...	0.020
ΔIndexed flow rate, mL/m ² ·s	34.6±17.4	1.1±25.5	...	0.001
Global longitudinal strain ([-]%)	10.01±2.69	10.21±3.72	...	0.845

Values are mean±SD or n (%). Δ indicates difference between peak and baseline dobutamine stress value; DSE, dobutamine stress echocardiography; FR, flow reserve; HG-AS, high-gradient aortic stenosis; LFLG-AS, low-flow, low-gradient aortic stenosis with low ejection fraction; LV, left ventricular; LVEDV, left ventricular end-diastolic volume; LVEF, left ventricular ejection fraction; and LVESV, left ventricular end-systolic volume.

*Overall P value among groups: LFLG-AS with FR, LFLG-AS without FR and HG-AS groups.

†Significant difference (P<0.05) between LFLG-AS with FR vs HG-AS groups.

‡Significant difference (P<0.05) between LFLG-AS without FR vs HG-AS groups.

§Significant difference (P<0.05) between LFLG-AS with FR vs LFLG-AS without FR groups.

0.94±0.10 cm², respectively; P=0.001 [post hoc test]; Table VII in the Data Supplement) and indexed AVA (0.42±0.09 versus 0.50±0.05 cm²/m², respectively; P=0.004 [post hoc test]).

Baseline CMR Data

CMR parameters are shown in Table 3. LGE mass was similar between LFLG-AS patients with and without FR; however, they had higher rates of LGE mass when compared with HG-AS (13.3±10.2 versus 10.5±7.5 versus 4.8±5.9 g, respectively; P=0.018; Figure 3A and 3B). LFLG-AS patients had also a higher prevalence of transmural delayed-enhancement images than HG-AS (28.5% versus 38.4% versus 0%, respectively;

P=0.001 [P=0.720 for post hoc test between LFLG-AS patients with FR versus those without FR]). With respect to interstitial fibrosis, mean ECV excluding delayed-enhancement images was similar among LFLG-AS patients with and without FR, as well as among those with HG-AS (29.35±4.70% versus 29.76±2.84% versus 27.63±3.53%, respectively; P=0.196; Figure 4A and 4B). iECV was higher in patients with and without FR when compared with HG-AS (35.25±9.75 versus 32.93±11.00 versus 21.19±6.47 mL/m², respectively; P<0.001). However, iECV was also similar between LFLG-AS patients, irrespective of the presence of FR (P=0.701 for post hoc analysis between FR+ versus FR- groups; Figure 5A and 5B). After excluding the patients with coronary artery disease and atrial fibrillation (41

Table 3. Cardiac Magnetic Resonance Data

Variable	LFLG-AS			P Value*
	FR+ (n=28)	FR- (n=13)	HG-AS (n=24)	
RVEDV index, mL/m ²	66.5±23.5	81.4±38.3	61.2±16.6	0.089
RVESV index, mL/m ²	35.6±22.9	50.8±40.5	22.6±10.7	0.002†
RV ejection fraction, %	49.5±17.3	42.2±16.9	64.7±8.8	0.001††
LVEDV index, mL/m ²	121.6±33.9	110.5±31.6	75.9±16.7	<0.001††
LVESV index, mL/m ²	85.0±34.0	70.5±30.3	24.8±12.7	<0.001††
LVEF, %	32.4±10.9	39.0±13.3	67.7±9.3	<0.001††
Aortic valve area, cm ²	0.74±0.23	0.99±0.35	0.71±0.21	0.035§
Positive mesocardial delayed-enhancement images	7 (25.0)	2 (15.4)	5 (20.8)	0.773
Positive subendocardial delayed-enhancement images	7 (25.0)	5 (38.5)	2 (8.3)	0.076
Positive transmural delayed-enhancement images	8 (28.5)	5 (38.4)	0 (0)	0.001††
LV mass, g	208.1±49.8	206.9±45.1	164.2±57.8	0.009†
LGE mass, g	13.3±10.2	10.5±7.5	4.8±5.9	0.018†
Native myocardial T1, ms	997.9±114.0	936.2±122.5	978.3±117.9	0.305
ECV including delayed-enhancement images, %	29.30±4.49	31.27±5.00	27.39±3.85	0.043†
ECV excluding positive delayed-enhancement images, %	29.35±4.70	29.76±2.84	27.63±3.53	0.196
iECV, mL/m ²	35.25±9.75	32.93±11.00	21.19±6.47	<0.001††

Values are mean±SD or n (%). ECV indicates extracellular volume; FR, flow reserve; HG-AS, high-gradient aortic stenosis; iECV, indexed extracellular volume; LFLG-AS, low-flow, low-gradient aortic stenosis; LGE, late gadolinium enhancement; LV, left ventricular; LVEDV, left ventricular end-diastolic volume; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVESV, left ventricular end-systolic volume; RV, right ventricular; RVEDV, right ventricular end-diastolic volume; and RVESV, right ventricular end-systolic volume.

*Overall P value among groups: LFLG-AS with FR, LFLG-AS without FR and HG-AS groups.

†Significant difference ($P<0.05$) between LFLG-AS without FR vs HG-AS groups.

‡Significant difference ($P<0.05$) between LFLG-AS with FR vs HG-AS groups.

§Significant difference ($P<0.05$) between LFLG-AS with FR vs LFLG-AS without FR groups.

patients remained for analysis: 17 patients in LFLG-AS group versus 24 in HG-AS), there was no difference in the ECV excluding delayed-enhancement images between LFLG-AS and HG-AS patients (27.93±3.82% versus 27.63±3.53%, respectively; $P=0.799$; Table IV in the Data Supplement). The interobserver and intraobserver reproducibility of ECV is shown in Figure I in the Data Supplement.

Correlation Between Echocardiographic and CMR Data in LFLG-AS Patients

Table 4 presents the correlations between ECV, iECV, FR and echocardiographic parameters and blood biomarkers in LFLG-AS patients. The FR did not significantly correlate with the amount of interstitial fibrosis measured by ECV ($r=-0.164$, $P=0.306$), iECV ($r=0.106$, $P=0.508$), LGE mass ($r=0.140$, $P=0.478$), or echocardiographic parameters of left ventricular function or AS severity. The ECV had a weak positive correlation with troponin I ($r=0.388$, $P=0.013$), and iECV had a weak correlation with mean trans-aortic gradient ($r=-0.345$, $P=0.027$), Simpson LVEF ($r=-0.423$, $P=0.006$), global longitudinal strain ($r=-0.484$, $P=0.002$), CMR right ventricular ejection fraction ($r=-0.500$, $P=0.001$), and B-type natriuretic peptide ($r=0.463$, $P=0.003$).

FR Predictors

The only independent predictor of FR in the multivariate analysis was the AVA (Odds Ratio: 0.625; 95% CI, 0.393–0.850 for each increase of 0.05 cm² in aortic valve area; $P=0.014$). The presence of atrial fibrillation, coronary artery disease, positive transmural delayed-enhancement images, positive mesocardial delayed-enhancement images, positive subendocardial delayed-enhancement images, ECV of the myocardium excluding positive delayed-enhancement images, iECV, and β -blocker use were not associated with FR in the univariate analysis (Table VIII in the Data Supplement).

DISCUSSION

The main findings of the present study were that (1) iECV and LGE mass measured by CMR were higher in pooled LFLG-AS patients when compared with HG-AS; (2) both ECV and iECV were similar between those with and without FR on DSE; (3) no significant correlation was found between FR, iECV, and ECV with respect to other echocardiographic parameters of left ventricular function.

LFLG-AS represents only 5% to 10% of the AS population; nonetheless, this is one of the most challenging subsets of patients with AS.^{2,4,5} This is related to higher

Rosa et al; Myocardial Fibrosis in Aortic Stenosis by CMR

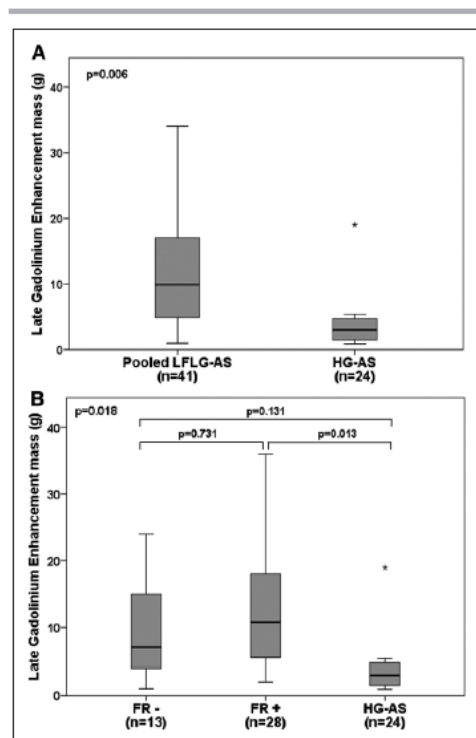


Figure 3. LGE mass between patients with low-flow low-gradient aortic stenosis (LFLG-AS) and high-gradient aortic stenosis (HG-AS). Comparison of late gadolinium enhancement mass (LGE) between the pooled patients with LFLG-AS vs HG-AS (A) and comparison between LFLG-AS with flow reserve (FR), without FR, and HG-AS (B). Solid horizontal line indicates mean value; gray box, 1 SD; and vertical line, high and the lowest mean values.

mortality rates when compared with HG-AS, with an increased surgical risk in those without FR on DSE.¹⁻⁵ Despite the high operative mortality, patients with LFLG-AS and no FR have better survival with surgical AVR than with medical therapy alone. Furthermore, the postoperative recovery of left ventricular function and patient's functional status were similar among these patients irrespective of the FR status.^{1,2,8,10} To date, there are few data on the mechanisms underlying the lack of FR, and prior studies have suggested that this could be related to a more extensive interstitial fibrosis.^{1,4-7} Initial studies evaluating myocardial fibrosis in patients with AS used the LGE technique by CMR, as well as myocardial biopsy in patients eventually undergoing surgical AVR.^{11,28} LGE demonstrated good correlation with histopathologic fibrosis, both associating with impaired postoperative survival and less postoperative improvement in LVEF and functional class.^{11,28} A prior study comparing LGE and myocardium biopsy evaluated 86 patients according to the flow state.¹⁰ A total

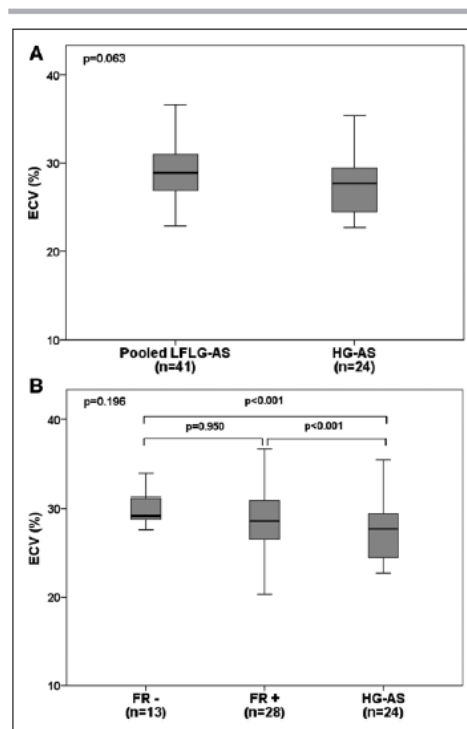


Figure 4. Extracellular volume (ECV) in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis (LFLG-AS) vs high-gradient aortic stenosis (HG-AS). Comparison of ECV fraction between the pooled patients with LFLG-AS vs HG-AS patients (A) and comparison between LFLG-AS with flow reserve (FR), without FR, and HG-AS (B). Solid horizontal line indicates mean value; gray box, 1 SD; and vertical line, high and the lowest mean values.

of 9 patients with LFLG-AS (mean LVEF of 36%) presented significantly more focal fibrosis than those with HG-AS, and this is consistent with our study. Of note, the larger LGE mass observed among LFLG-AS versus HG-AS patients, in this previous study, as well as in our study, is likely related to the higher prevalence of coronary artery disease in LFLG-AS group. However, the LGE technique only detects focal fibrosis and is unable to properly identify extracellular expansion. Hence, LGE represents focal irreversible fibrosis and may not be a good marker of diffuse interstitial myocardial fibrosis.^{29,30} Importantly, in our study, the LGE mass did not correlate with FR on DSE.

Myocardial T1 mapping is a novel technique that allows measurements of interstitial fibrosis estimated by ECV, and this method has been validated histologically presenting a good correlation with diffuse tissue collagen matrix.^{12,13} In patients with HG-AS with normal LVEF, ECV is a predictor of heart failure after transcatheter AVR and has also shown a significant correlation with valve disease severity and left ventricular

Downloaded from <http://ahajournals.org> by on May 23, 2019

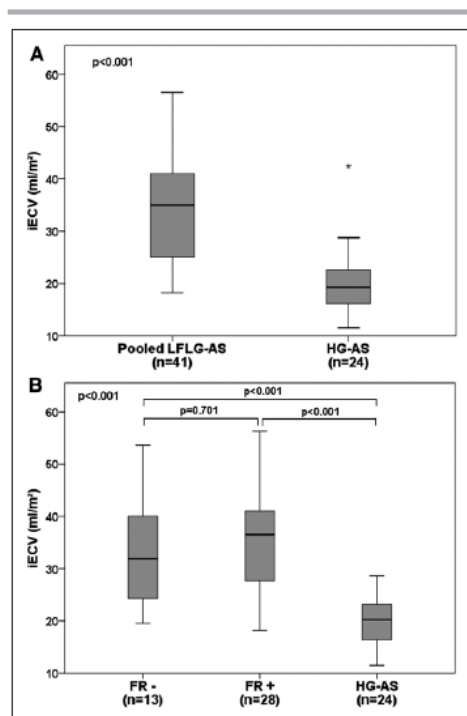


Figure 5. Indexed extracellular volume (IECV) in patients with low-flow low-gradient aortic stenosis (LFLG-AS) vs high-gradient aortic stenosis (HG-AS). Comparison of IECV fraction between the pooled patients with LFLG-AS vs HG-AS patients (A) and comparison between LFLG-AS with flow reserve (FR), without FR, and HG-AS (B). Solid horizontal line indicates mean value; gray box, 1 SD; and vertical line, high and the lowest mean values.

decompensation.^{18,31} Besides, ECV evaluation in HG-AS patients undergoing surgical AVR suggests that diffuse fibrosis is a reversible process while focal fibrosis measured by LGE do not regress.^{29,30} However, there is evidence that ECV values may overlap between controls and early stages of AS, and iECV—a novel parameter that combines ECV and left ventricular end-diastolic myocardial volume—could better discriminate the stages of AS progression.¹⁸

Our study is the first to prospectively evaluate ECV and iECV in LFLG-AS patients and to compare them with HG-AS. It has been hypothesized that patients with LFLG-AS without FR could have larger amounts of interstitial fibrosis, in addition to focal fibrosis, when compared with those with FR, possibly explaining the increased operative risk.^{1,4-6} Our findings diverge from this hypothesis and reveal similar amounts of interstitial fibrosis as measured by ECV and iECV between LFLG-AS with and without FR. The amount of interstitial fibrosis as determined by the iECV was, however, ≈2-

fold higher in the LFLG-AS versus the HG-AS patients, irrespective of the FR state. These findings suggest the superiority of the iECV compared with ECV in discriminating HG-AS with preserved LVEF from more advanced stages of AS such as LFLG-AS.¹⁸ However, there was no difference in both ECV and iECV between LFLG-AS patients with versus without FR. Thus, our study does not support the concept that diffuse interstitial fibrosis contributes to the lack of FR in LFLG-AS.^{5,7} These findings also subsidize the reason why patients with LFLG-AS without FR display similar improvement in LVEF compared with those with FR after surgical AVR, transcatheter AVR, or resynchronization therapy.^{1,8} Other possible reasons that could explain the absence of FR,^{1,4-6} such as coronary artery disease, use of β -blockers, and positive transmural delayed-enhancement images, were also similar between LFLG-AS patients with and without FR, and the only independent predictor of FR on DSE found was the AVA. In the present study, the AVA and indexed AVA were in fact smaller in patients with FR, refuting the hypothesis that more severe AS ensuing afterload mismatch could also contribute to the lack of FR. The patients included in this study had also no evidence of cardiac amyloidosis, that could justify LFLG-AS phenotype. Our mean ECV value of ≈30% is much lower than the 46.9% cutoff suggested for the diagnosis of cardiac amyloidosis.³² These results do not support the presence of cardiac amyloidosis diagnosis in our cohort.³²

Although ECV had only a weak correlation with troponin I and iECV had weak correlation with mean transaortic gradient, LVEF, global longitudinal strain, CMR right ventricular ejection fraction, and B-type natriuretic peptide, there was no correlation between FR and myocardial fibrosis as measured by either ECV or iECV. These findings provide further support to the concept that the lack of FR per se should not preclude aortic valve intervention, if the procedure is otherwise clinically indicated. Prior study has shown good short- and mid-term outcomes in such patients with LFLG-AS and no FR with transcatheter AVR.⁸ In this previous study, the survival rate at 2 years was similar in patients with versus without FR (71.3% versus 64.7%; $P=0.704$), and the postprocedure LVEF improvement was not associated with the absence of FR, suggesting that DSE must be used only for AS severity confirmation and not for prognostic information. Besides, ECV and iECV are surrogate of a rapid progressive but reversible interstitial myocardial fibrosis, and its nature may not be sufficient to explain left ventricular response during DSE.³⁰ Probably, cellular and metabolic mechanisms may have a central role in the FR pathophysiology, and future studies with a larger number of patients should further determine whether ECV and iECV may have a prognostic role in such patients with LFLG-AS.

Table 4. Correlation Between ECV, iECV, FR, and Echocardiographic Parameters, CMR Parameters, and Blood Biomarkers in LFLG-AS Patients

	FR		ECV		iECV	
	r	P Value	r	P Value	r	P Value
Echocardiographic parameters						
Mean transaortic gradient, mm Hg	0.169	0.292	-0.223	0.161	-0.345	0.027*
Simpson LVEF, %	-0.223	0.173	-0.037	0.825	-0.423	0.006*
Stroke volume index, mL/m ²	0.031	0.853	-0.233	0.158	-0.082	0.614
FR	-0.164	0.306	0.106	0.508
ΔIndexed flow rate, mL/m ² ·s	-0.645	0.001	0.215	0.324	-0.204	0.349
Moderate/severe functional mitral regurgitation	-0.202	0.184	0.013	0.934	0.146	0.362
Moderate/severe functional tricuspid regurgitation	0.094	0.560	0.138	0.390	0.113	0.480
Global longitudinal strain	-0.017	0.918	-0.199	0.225	-0.484	0.002*
CMR parameters						
LGE mass, g	0.140	0.478	0.250	0.199	0.139	0.481
RVEF, %	0.195	0.221	-0.252	0.111	-0.500	0.001*
Positive mesocardial delayed-enhancement images	0.108	0.501	0.224	0.159	0.134	0.402
Positive subendocardial delayed-enhancement images	-0.138	0.391	0.172	0.282	-0.077	0.632
Positive transmural delayed-enhancement images	-0.099	0.538	0.280	0.076	0.213	0.182
Blood biomarkers						
B-type natriuretic peptide, pg/mL	-0.009	0.954	0.177	0.274	0.463	0.003*
Troponin I, ng/mL	0.047	0.772	0.388	0.013*	0.132	0.050
ECG						
Left bundle branch block	-0.022	0.889	-0.118	0.463	-0.109	0.499

CMR indicates cardiac magnetic resonance; ECV, extracellular volume; FR, flow reserve; iECV, indexed extracellular volume; LFLG-AS, low-flow, low-gradient aortic stenosis; LGE, late gadolinium enhancement; LVEF, left ventricular ejection fraction; and RVEF, right ventricular ejection fraction.

*Indicates statistical significance.

Limitations

This is a single-center study with a relatively small number of patients, albeit large for this clinical entity. Despite the small sample size, our study had an alpha level of 0.05 and a statistical power of 80% to determine differences in ECV $\geq 4.6\%$. Of note, prior study has shown that an $\approx 5\%$ increase in ECV is associated with >2 -fold risk of major adverse cardiovascular events, and it is considered a clinically relevant effect size.³³ As expected, the HG-AS cohort presents significant baseline differences as compared with LFLG-AS patients, especially related to the absence of atrial fibrillation and coronary artery disease. Thus, the differences in the fibrosis rates, and particularly those of LGE, may be related, at least in part, to such differences in the baseline characteristics. Global longitudinal strain was measured only before DSE, so these data are lacking in the control group (HG-AS). Although this was a prospective cohort and the HG-AS patients were concomitantly selected, future studies with a larger number of patients are still warranted to further evaluate the ECV and iECV by CMR in LFLG-AS patients.

Conclusions

Interstitial fibrosis measured by ECV and iECV was similar between LFLG-AS with and without FR on DSE,

and no significant correlation was found between ECV, iECV, and FR. These findings indicate that the absence of FR is not related to the amount of diffuse interstitial fibrosis on CMR. Hence, the independent prognostic value of FR may be lower than initially anticipated by earlier series. The main objective of DSE remains to differentiate true versus pseudosevere AS, which is key to determine the need for AVR.

ARTICLE INFORMATION

Received August 23, 2018; accepted March 27, 2019.

The Data Supplement is available at <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/CIRCIMAGING.118.008353>.

Correspondence

Correspondence to Flavio Tarasoutchi, MD, PhD, Heart Institute of Sao Paulo, Av Dr Enéas de Carvalho Aguiar 44, Sao Paulo, Brazil. Email tarasout@uol.com.br

Affiliations

Heart Institute (InCor) Clinical Hospital, University of Sao Paulo, Brazil (V.E.E.R., H.B.R., R.O.S., T.C.M., M.E.E.R., L.J.T.P., M.L.C.V., W.M., C.E.R., A.S.A.L.D.S., J.R.C.F., T.A.D.A., P.M.A.P., F.T.). Quebec Heart and Lung Institute, Laval University, Quebec City, Canada (J.R.-C., P.P.).

Sources of Funding

This study was supported by a PhD grant (2013/06149-6) from Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo. Dr Pibarot, PhD, holds the Canada

Research Chair in Valvular Heart Diseases. Dr Rodés-Cabau holds the Canadian Research Chair Fondation Famille Jacques Larière for the Development of Structural Heart Interventions.

Disclosures

Dr B. Ribeiro is consultant for Edwards Lifesciences, Medtronic, and Scitech Medical. Dr Pibarot has Core Lab contracts with Edwards Lifesciences for which he receives no direct compensation. Dr Rodés-Cabau received research grants from Edwards Lifesciences and Medtronic. The other authors report no conflicts.

REFERENCES

1. Quere JP, Monin JL, Levy F, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, Pop C, Ohlmann P, Lelguen C, Dehant P, Gueret P, Tribouilloy C. Influence of preoperative left ventricular contractile reserve on postoperative ejection fraction in low-gradient aortic stenosis. *Circulation*. 2006;113:1738-1744. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.568824
2. Clavel MA, Fuchs C, Burwash IG, Mundigler G, Dumesnil JG, Baumgartner H, Bergler-Klein J, Beanlands RS, Mathieu P, Magne J, Pibarot P. Predictors of outcomes in low-flow, low-gradient aortic stenosis: results of the multicenter TOPAS Study. *Circulation*. 2008;118(14 suppl):S234-S242. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.757427
3. deFilippi CR, Willett DL, Brickner ME, Appleton CP, Yancy CW, Eichhorn EJ, Grayburn PA. Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. *Am J Cardiol*. 1995;75:191-194.
4. Monin JL, Quéré JP, Monchi M, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, Pop C, Ohlmann P, Lelguen C, Dehant P, Tribouilloy C, Guéret P. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation*. 2003;108:319-324. doi: 10.1161/01.CIR.0000079171.43055.46
5. Tribouilloy C, Lévy F, Rusinaru D, Guéret P, Petit-Eisenmann H, Baleynaud S, Jobic Y, Adams C, Lelong B, Pasquet A, Chauvel C, Metz D, Quéré JP, Monin JL. Outcome after aortic valve replacement for low-flow low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1865-1873. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.026
6. Clavel MA, Burwash IG, Pibarot P. Cardiac imaging for assessing low-gradient severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:185-202. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.01.002
7. Nishimura RA, Grantham JA, Connolly HM, Schaff HV, Higano ST, Holmes DR Jr. Low-output, low-gradient aortic stenosis in patients with depressed left ventricular systolic function: the clinical utility of the dobutamine challenge in the catheterization laboratory. *Circulation*. 2002;106:809-813.
8. Ribeiro HB, Lerakis S, Gilard M, Cavalcante JL, Makkar R, Herrmann HC, Windecker S, Enriquez-Sarano M, Cheema AN, Nombela-Franco L, Amat-Santos I, Munoz-Garcia AJ, Garcia Del Blanco B, Zajarías A, Lisko JC, Hayek S, Babaliaros V, Le Ven F, Gleason TG, Chakravarty T, Szeto WY, Clavel MA, de Agustín A, Serra V, Schindler JT, Dahou A, Puri R, Pelletier-Beaumont E, Côté M, Pibarot P, Rodés-Cabau J. Transcatheter aortic valve replacement in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis: The TOPAS-TAVI registry. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1297-1308. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.054
9. Barone-Rochette G, Piérand S, Seldrum S, de Meester de Ravenstein C, Melchior J, Maes F, Pouleur AC, Vancraeynest D, Pasquet A, Vanoverschelde JL, Gerber BL. Aortic valve area, stroke volume, left ventricular hypertrophy, remodeling, and fibrosis in aortic stenosis assessed by cardiac magnetic resonance imaging: comparison between high and low gradient and normal and low flow aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:1009-1017. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000515
10. Herrmann S, Störk S, Niemann M, Lange V, Strotmann JM, Frantz S, Beer M, Gattenlöhner S, Voelker W, Ertl G, Weidemann F. Low-gradient aortic valve stenosis myocardial fibrosis and its influence on function and outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:402-412. doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.059
11. Weidemann F, Herrmann S, Störk S, Niemann M, Frantz S, Lange V, Beer M, Gattenlöhner S, Voelker W, Ertl G, Strotmann JM. Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Circulation*. 2009;120:577-584. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.847772
12. Bull S, White SK, Piechnik SK, Flett AS, Ferreira VM, Loudon M, Francis JM, Karamitsos TD, Prendergast BD, Robson MD, Neubauer S, Moon JC,

- Myerson SG. Human non-contrast T1 values and correlation with histology in diffuse fibrosis. *Heart*. 2013;99:932-937. doi: 10.1136/heartjnl-2012-303052
13. Kellman P, Hansen MS. T1-mapping in the heart: accuracy and precision. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16:2. doi: 10.1186/1532-429X-16-2
14. Mewton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D, Lima JA. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:891-903. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.013
15. aus dem Siepen F, Buss SJ, Messroghlii D, Andre F, Lossnitzer D, Seitz S, Keller M, Schnabel PA, Giannitsis E, Korosoglou G, Katus HA, Steen H. T1 mapping in dilated cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance: quantification of diffuse myocardial fibrosis and comparison with endomyocardial biopsy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:210-216. doi: 10.1093/ehjci/jeu183
16. Chin CW, Semple S, Malley T, White AC, Mirsadraee S, Weale PJ, Prasad S, Newby DE, Dweck MR. Optimization and comparison of myocardial T1 techniques at 3T in patients with aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15:556-565. doi: 10.1093/ehjci/jeu245
17. de Meester de Ravenstein C, Bouzin C, Lazam S, Boulif J, Amzulescu M, Melchior J, Pasquet A, Vancraeynest D, Pouleur AC, Vanoverschelde JL, Gerber BL. Histological validation of measurement of diffuse interstitial myocardial fibrosis by myocardial extravascular volume fraction from Modified Look-Locker imaging (MOLLI) T1 mapping at 3 T. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17:48. doi: 10.1186/s12968-015-0150-0
18. Chin CWL, Everett JL, Kwiecinski J, Vesey AJ, Yeung E, Esson G, Jenkins W, Koo M, Mirsadraee S, White AC, Japp AG, Prasad SK, Semple S, Newby DE, Dweck MR. Myocardial fibrosis and cardiac decompensation in aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:1320-1333. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.10.007
19. Farooq V, Serruys PW, Bourantas CV, Zhang Y, Muramatsu T, Feldman T, Holmes DR, Mack M, Morice MC, Stähle E, Colombo A, de Vries T, Morel MA, Dawkins KD, Kappetein AP, Mohr FW. Quantification of incomplete revascularization and its association with five-year mortality in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery (SYNTAX) trial validation of the residual SYNTAX score. *Circulation*. 2013;128:141-151. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001803
20. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R, Edvardsen T, Garbi M, Ha JW, Kane GC, Kreeger J, Mertens L, Pibarot P, Picano E, Ryan T, Tsutsui JM, Varga A. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30:101-138. doi: 10.1016/j.echo.2016.10.016
21. Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, Aggarwal SR, Malouf J, Arazo PA, Michelena HI, Cuffe C, Larose E, Capoulade R, Vahanian A, Enriquez-Sarano M. The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:2329-2338. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.1621
22. Clavel MA, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, Capoulade R, Malouf J, Aggarwal S, Arazo PA, Michelena HI, Cuffe C, Larose E, Miller JD, Vahanian A, Enriquez-Sarano M. Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1202-1213. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.066
23. Cuffe C, Serfaty JM, Cimadevilla C, Laissy JP, Himbert D, Tubach F, Duval X, Iung B, Enriquez-Sarano M, Vahanian A, Messika-Zeitoun D. Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. *Heart*. 2011;97:721-726. doi: 10.1136/hrt.2010.198853
24. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afkalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:1.e14-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003
25. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, Lancellotti P, LeFebvre M, Miller F Jr, Otto CM. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30:372-392. doi: 10.1016/j.echo.2017.02.009

Downloaded from <http://ahajournals.org> by on May 23, 2019

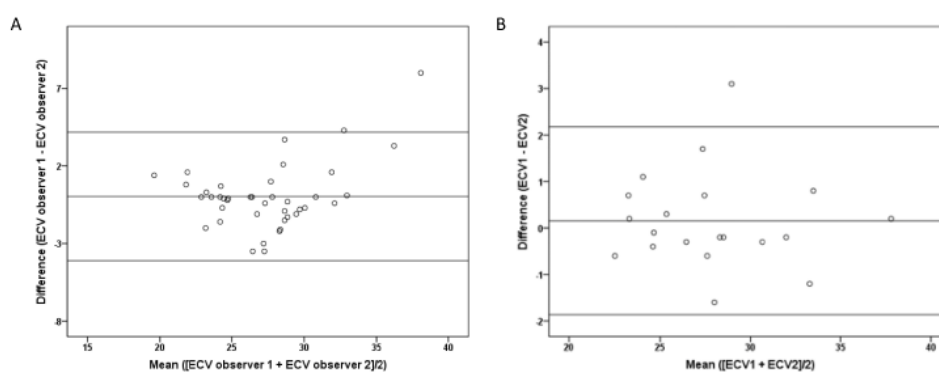
Rosa et al; Myocardial Fibrosis in Aortic Stenosis by CMR

26. Teske AJ, De Boeck BW, Melman PG, Sieswerda GT, Doevendans PA, Cramer MJ. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound*. 2007;5:27. doi: 10.1186/1476-7120-5-27
27. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, Mascherbauer J, Nezafat R, Salerno M, Schelbert EB, Taylor AJ, Thompson R, Ugander M, van Heeswijk RB, Friedrich MG. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: a consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19:75. doi: 10.1186/s12968-017-0389-8
28. Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, Pomerantzeff PM, Spina GS, Sampaio RO, Tarasoutchi F, Grinberg M, Rochitte CE. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:278–287. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.074
29. Treibel TA, Kozor R, Schofield R, Benedetti G, Fontana M, Bhuva AN, Sheikh A, López B, González A, Manisty C, Lloyd G, Kellman P, Diez J, Moon JC. Reverse myocardial remodeling following valve replacement in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:860–871. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.035
30. Everett RJ, Tastet L, Clavel MA, Chin CWL, Capoulade R, Vassiliou VS, Kwiecinski J, Gomez M, van Beek EJR, White AC, Prasad SK, Larose E, Tuck C, Semple S, Newby DE, Pibarot P, Dweck MR. Progression of hypertrophy and myocardial fibrosis in aortic stenosis: a multicenter cardiac magnetic resonance study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11:e007451. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.007451
31. Nadji J, Nieberler H, Hendrich E, Will A, Pellegrini C, Husser O, Hengstenberg C, Greiser A, Martinoff S, Hadamitzky M. Prognostic value of T1-mapping in TAVR patients: extra-cellular volume as a possible predictor for peri- and post-TAVR adverse events. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32:1625–1633. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936878X18301980>. Accessed May 7, 2019. doi: 10.1007/s10554-016-0948-3
32. Martinez-Naharro A, Kotecha T, Norrington K, Boldrini M, Rezk T, Quarta C, Treibel TA, Whelan CJ, Knight DS, Kellman P, Ruberg FL, Gillmore JD, Moon JC, Hawkins PN, Fontana M. Native T1 and extracellular volume in transthyretin amyloidosis [published online March 14, 2018]. *JACC Cardiovasc Imaging*. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.02.006
33. Treibel TA, Fontana M, Maestrini V, Castelletti S, Rosmini S, Simpson J, Nassis A, Bhuva AN, Bulluck H, Abdel-Gadir A, White SK, Manisty C, Spottiswoode BS, Wong TC, Piechnik SK, Kellman P, Robson MD, Schelbert EB, Moon JC. Automatic measurement of the myocardial interstitium: synthetic extracellular volume quantification without hematocrit sampling. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:54–63. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.11.008

SUPPLEMENTAL MATERIAL**Supplemental Figure 1. Bland-Altman plots for the extracellular volume fraction of the myocardium inter- and intra-observer reproducibility.**

The inter-observer reproducibility of extracellular volume fraction of the myocardium measurements using the Bland-Altman method (**Supplemental Figure 1A**) have shown an overall good agreement, with a mean difference between the two blind observers of 0.034% (limits of agreement 4.18 to -4.11). The magnitude of the systematic difference was -0,6341 to 0,7024 (95% CI of the mean difference) and the intraclass correlation coefficient was 0.862.

The intra-observer reproducibility of extracellular volume fraction of the myocardium measurements using the Bland-Altman method (**Supplemental Figure 1B**) have also shown an overall good agreement, with a mean difference between the two measures of 0.155% (limits of agreement 2.17 to -1.86). The magnitude of the systematic difference was -0,3277 to 0,6377 (95% CI of the mean difference) and the intraclass correlation coefficient was 0.968.



Supplemental Table 1. Baseline Clinical and Laboratory Data of the Pooled LFLG-AS versus HG-AS Patients

Variable	Pooled LFLG-AS (n = 41)	HG-AS (n = 24)	p Value
Clinical data			
Age (years)	67.1 ± 8.5	64.3 ± 8.0	0.201
Body Surface Area (m ²)	1.81 ± 0.15	1.79 ± 0.16	0.331
Male sex	34 (82.9)	15 (62.5)	0.065
Diabetes Mellitus	16 (39.0)	6 (25.0)	0.249
Hypertension	28 (68.3)	12 (50.0)	0.143
Atrial fibrillation	11 (26.8)	0 (0)	0.005
Coronary artery disease	16 (39.0)	0 (0)	<0.001
Previous Myocardial Infarction	13 (31.7)	0 (0)	0.001
Symptoms			
NYHA III/IV	22 (53.7)	12 (50.0)	0.776
Angina	11 (26.8)	9 (37.5)	0.368
Medications			
ACE Inhibitors or ARB	30 (73.2)	11 (45.8)	0.028
Beta-Blockers	22 (53.7)	2 (8.3)	<0.001
Antiplatelets	23 (56.1)	5 (20.8)	0.006
Diuretics	35 (85.4)	17 (70.8)	0.204
Statins	29 (70.7)	11 (45.8)	0.046
Digoxin	8 (19.5)	2 (8.3)	0.301
Oral Anticoagulation	11 (26.8)	0 (0)	0.005
Electrocardiogram			
Left Bundle Branch Block	12 (29.3)	2 (8.3)	0.048
Laboratory data			
Hematocrit (%)	41.7 ± 4.6	40.9 ± 4.3	0.488
eGFR (ml/min)	53.9 ± 19.3	73.8 ± 18.8	<0.001
CKD (eGFR<60 ml/min)	16 (41.0)	6 (25.0)	0.195
Troponin I (ng/ml)	0.04 (0.02-0.11)	0.02 (0.01-0.04)	<0.001
B-type Natriuretic Peptide (pg/ml)	378 (138-710)	47 (28-153)	<0.001

Values are mean ± SD, median (interquartile range) or n (%).

ACE = angiotensin converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blocker; AS = aortic stenosis; CABG = coronary artery bypass graft; CKD = chronic kidney disease; eGFR = estimated glomerular filtration rate; LFLG-AS = low-flow and low-gradient aortic stenosis with low ejection fraction; NYHA = New York Heart Association

Supplemental Table 2. Baseline Echocardiographic and Cardiac Magnetic Resonance

Data of the Pooled LFLG-AS versus HG-AS Patients

Variable	Pooled LFLG-AS (n = 41)	HG-AS (n = 24)	p Value
Baseline Echocardiography			
LVEF (%)	35.0 ± 9.6	64.0 ± 5.0	<0.001
LVEDV (ml)	206.0 ± 54.8	110.1 ± 30.1	<0.001
LVESV (ml)	135.1 ± 46.2	41.5 ± 15.6	<0.001
LV Mass (g/m ²)	154.7 ± 48.6	133.3 ± 42.5	0.077
Mean gradient (mmHg)	26.9 ± 8.9	54.7 ± 15.2	<0.001
Peak aortic valve velocity (m/s)	3.2 ± 0.5	4.6 ± 0.6	<0.001
Aortic valve area (cm ²)	0.81 ± 0.18	0.72 ± 0.15	0.042
Aortic valve area index (cm ² /m ²)	0.44 ± 0.09	0.41 ± 0.09	0.133
Stroke volume index (ml/m ²)	36.3 ± 9.6	38.0 ± 10.2	0.512
Moderate/Severe Functional Mitral Regurgitation	13 (31.7)	0 (0)	0.001
Moderate/Severe Functional Tricuspid Regurgitation	5 (12.2)	0 (0)	0.149
Cardiac Magnetic Resonance			
RVEDV index (ml/m ²)	71.2 ± 30.2	61.2 ± 16.6	0.157
RVESV index (ml/m ²)	40.4 ± 30.8	22.6 ± 10.7	0.002
RV ejection fraction (%)	47.2 ± 17.7	64.7 ± 8.8	<0.001
LVEDV index (ml/m ²)	118.1 ± 34.0	75.9 ± 16.7	<0.001
LVESV index (ml/m ²)	80.4 ± 33.4	24.8 ± 12.7	<0.001
LV ejection fraction (%)	34.5 ± 12.3	67.7 ± 9.3	<0.001
Aortic valve area (cm ²)	0.82 ± 0.30	0.71 ± 0.21	0.585
Positive mesocardial delayed-enhancement images	9 (22.0)	5 (20.8)	0.916
Positive subendocardial delayed-enhancement images	12 (29.3)	2 (8.3)	0.048
Positive transmural delayed-enhancement images	13 (31.7)	0 (0)	0.001
LV mass (g)	207.7 ± 49.1	164.2 ± 57.8	0.002
LGE mass (g)	12.4 ± 9.7	4.8 ± 5.9	0.006
Native Myocardial T1 (ms)	975.5 ± 119.1	978.3 ± 117.9	0.987
ECV including delayed-enhancement images (%)	29.93 ± 4.80	27.39 ± 3.85	0.031
ECV excluding positive delayed-enhancement images (%)	29.48 ± 4.17	27.63 ± 3.53	0.063
iECV (ml/m ²)	34.68 ± 10.94	20.85 ± 7.00	<0.001

Values are mean ± SD or n (%).

AS = aortic stenosis; ECV = extracellular volume fraction of the myocardium; iECV = indexed extracellular volume fraction of the myocardium; LGE = late gadolinium enhancement imaging; LFLG-AS = low-flow and low-gradient aortic stenosis with low ejection fraction; LV = left ventricular; LVEDV = left ventricular end-diastolic volume; LVESV = left ventricular end-systolic volume; RV = right ventricular; RVEDV = right ventricular end-diastolic volume; RVESV = right ventricular end-systolic volume.

Supplemental Table 3. Baseline Clinical and Laboratory Data of the Patients without Previous CABG, Coronary Artery Disease or Atrial Fibrillation

Variable	Pooled LFLG-AS (n = 17)	HG-AS (n = 24)	p Value
Clinical data			
Age (years)	63.0 ± 7.4	64.3 ± 8.0	0.580
Body Surface Area (m ²)	1.77 ± 0.15	1.79 ± 0.16	0.804
Male sex	13 (76.5)	15 (62.5)	0.344
Diabetes Mellitus	5 (29.4)	6 (25.0)	0.754
Hypertension	10 (58.8)	12 (50.0)	0.577
Symptoms			
NYHA III/IV	11 (64.7)	12 (50.0)	0.350
Angina	7 (41.2)	9 (37.5)	0.085
Medications			
ACE Inhibitors or ARB	11 (64.7)	11 (45.8)	0.233
Beta-Blockers	8 (47.1)	2 (8.3)	0.004
Antiplatelets	8 (47.1)	5 (20.8)	0.075
Diuretics	13 (76.5)	17 (70.8)	0.687
Statins	11 (64.7)	11 (45.8)	0.233
Digoxin	3 (17.6)	2 (8.3)	0.373
Oral Anticoagulation	1 (5.9)	0 (0)	0.180
Electrocardiogram			
Left Bundle Branch Block	7 (41.4)	2 (8.3)	0.021
Laboratory data			
Hematocrit (%)	41.6 ± 4.8	40.9 ± 4.3	0.634
eGFR (ml/min)	59.0 ± 17.9	73.8 ± 18.8	0.016
CKD (eGFR < 60 ml/min)	6 (35.3)	6 (25.0)	0.477
Troponin I (ng/ml)	0.05 (0.02-0.13)	0.02 (0.01-0.04)	0.064
B-type Natriuretic Peptide (pg/ml)	362 (102-654)	47 (28-153)	0.008

Values are mean ± SD, median (interquartile range) or n (%).

ACE = angiotensin converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blocker; AS = aortic stenosis; CABG = coronary artery bypass graft; CKD = chronic kidney disease; eGFR = estimated glomerular filtration rate; LFLG-AS = low-flow and low-gradient aortic stenosis with low ejection fraction; NYHA = New York Heart Association

Supplemental Table 4. Baseline Echocardiographic and Cardiac Magnetic Resonance

Data of the Patients without Previous CABG, Coronary Artery Disease or Atrial

Fibrillation

Variable	Pooled LFLG-AS (n = 17)	HG-AS (n = 24)	p Value
Baseline Echocardiography			
Flow Reserve +	13 (76.5)	-	-
LVEF (%)	36.5 ± 11.5	64.0 ± 5.0	<0.001
LVEDV (ml)	205.5 ± 55.1	110.1 ± 30.1	<0.001
LVESV (ml)	130.8 ± 47.9	41.5 ± 15.6	<0.001
LV Mass (g/m ²)	157.2 ± 51.1	133.3 ± 42.5	0.110
Mean gradient (mmHg)	29.5 ± 7.5	54.7 ± 15.2	<0.001
Peak aortic valve velocity (m/s)	3.4 ± 0.5	4.6 ± 0.6	<0.001
Aortic valve area (cm ²)	0.81 ± 0.19	0.72 ± 0.15	0.116
Aortic valve area index (cm ² /m ²)	0.45 ± 0.09	0.41 ± 0.09	0.157
Stroke volume index (ml/m ²)	37.1 ± 9.5	38.0 ± 10.2	0.781
Moderate/Severe Functional Mitral Regurgitation	7 (41.2)	0 (0)	<0.001
Moderate/Severe Functional Tricuspid Regurgitation	1 (5.9)	0 (0)	0.180
Cardiac Magnetic Resonance			
RVEDV index (ml/m ²)	67.8 ± 18.7	61.2 ± 16.6	0.247
RVESV index (ml/m ²)	38.6 ± 23.7	22.6 ± 10.7	0.016
RV ejection fraction (%)	46.6 ± 19.8	64.7 ± 8.8	0.002
LVEDV index (ml/m ²)	120.3 ± 36.6	75.9 ± 16.7	<0.001
LVESV index (ml/m ²)	80.7 ± 37.2	24.8 ± 12.7	<0.001
LV ejection fraction (%)	36.5 ± 11.8	67.7 ± 9.3	<0.001
Aortic valve area (cm ²)	0.84 ± 0.37	0.71 ± 0.21	0.212
Positive mesocardial delayed-enhancement images	1 (5.9)	5 (20.8)	0.373
Positive subendocardial delayed-enhancement images	6 (35.3)	2 (8.3)	0.049
Positive transmural delayed-enhancement images	2 (11.8)	0 (0)	0.055
LV mass (g)	201.8 ± 44.5	164.2 ± 57.8	0.030
LGE mass (g)	5.3 ± 9.7	4.8 ± 5.9	0.162
Native Myocardial T1 (ms)	990.5 ± 139.6	978.3 ± 117.9	0.479
ECV including delayed-enhancement images (%)	29.00 ± 5.36	27.39 ± 3.85	0.272
ECV excluding positive delayed-enhancement images (%)	27.93 ± 3.82	27.63 ± 3.53	0.799
iECV (ml/m ²)	33.43 ± 10.73	21.19 ± 6.47	<0.001

Values are mean ± SD or n (%).

AS = aortic stenosis; ECV = extracellular volume fraction of the myocardium; iECV = indexed extracellular volume fraction of the myocardium; LGE = late gadolinium enhancement imaging; LFLG-AS = low-flow and low-gradient aortic stenosis with low ejection fraction; LV = left ventricular; LVEDV = left ventricular end-diastolic volume; LVESV = left ventricular end-systolic volume; RV = right ventricular; RVEDV = right ventricular end-diastolic volume; RVESV = right ventricular end-systolic volume.

Supplemental Table 5. Baseline Clinical and Laboratory Data of the Study
Population Excluding Patients without FR and Aortic Valve Calcium Score Lower than 2000AU

Variable	LFLG-AS		HG-AS (n = 24)	p Value*
	Flow Reserve + (n = 28)	Flow Reserve - (n = 11)		
Clinical data				
Age (years)	67.1 ± 9.4	66.6 ± 6.0	64.4 ± 8.0	0.490
Body Surface Area (m ²)	1.79 ± 0.14	1.87 ± 0.14	1.79 ± 0.16	0.456
Male sex	21 (75.0)	11 (100.0)	15 (62.5)	0.017§
Diabetes Mellitus	11 (39.2)	5 (45.5)	6 (25.0)	0.397
Hypertension	21 (75.0)	6 (54.5)	12 (50.0)	0.149
Atrial Fibrillation	5 (17.8)	4 (36.4)	0 (0)	0.003‡§
Coronary Artery Disease	9 (32.1)	6 (54.5)	0 (0)	<0.001‡§
Previous Myocardial Infarction	9 (32.1)	3 (27.3)	0 (0)	0.001‡§
Previous CABG	5 (17.8)	1 (9.1)	0 (0)	0.036‡
Residual SYNTAX Score	12.0 (8.0-21.5)	13.0 (9.0-13.5)	0	0.003‡§
Symptoms				
NYHA III/IV	15 (53.5)	5 (45.5)	12 (50.0)	0.897
Angina	10 (35.7)	1 (9.1)	9 (37.5)	0.151
Medications				
ACE Inhibitors or ARB	19 (67.8)	10 (90.9)	11 (45.8)	0.021§
Beta-Blockers	15 (53.5)	6 (54.5)	2 (8.3)	0.001‡§
Antiplatelets	17 (60.7)	5 (45.5)	5 (20.8)	0.012‡
Diuretics	24 (85.7)	9 (81.8)	17 (70.8)	0.412
Statins	20 (71.4)	8 (72.7)	11 (45.8)	0.120
Digoxin	4 (14.2)	2 (18.2)	2 (8.3)	0.673
Oral Anticoagulation	5 (17.8)	5 (45.5)	0 (0)	0.001§
Electrocardiogram				
Left Bundle Branch Block	8 (28.6)	3 (27.3)	2 (8.3)	0.137
Laboratory data				
Hematocrit (%)	41.1 ± 4.9	43.7 ± 3.3	40.9 ± 4.3	0.253
eGFR (ml/min)	55.4 ± 17.1	60.2 ± 25.8	73.8 ± 18.8	0.001‡
CKD (eGFR<60 ml/min)	9 (32.14)	4 (44.4)	6 (25.0)	0.515
Troponin I (ng/ml)	0.04 (0.02-0.10)	0.03 (0.01-0.14)	0.02 (0.01-0.04)	0.002‡
B-type Natriuretic Peptide (pg/ml)	378 (142-650)	283 (66-1241)	47 (28-153)	<0.001‡§

Values are mean ± SD, median (interquartile range) or n (%).

ACE = angiotensin converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blocker; AS = aortic stenosis; CABG = coronary artery bypass graft; CKD = chronic kidney disease; eGFR = estimated glomerular filtration rate; LFLG-AS = low-flow and low-gradient aortic stenosis with low ejection fraction; NYHA = New York Heart Association

*Overall p Value among groups: LFLG-AS with flow reserve, LFLG-AS without flow reserve and HG-AS groups.

‡Significant difference (p<0.05) between LFLG-AS with flow reserve vs. LFLG-AS without flow reserve groups.

‡Significant difference (p<0.05) between LFLG-AS with flow reserve vs HG-AS groups.

§Significant difference (p<0.05) between LFLG-AS without flow reserve vs. HG-AS groups.

Supplemental Table 6. Baseline Echocardiographic, Dobutamine Stress Echocardiographic and Cardiac Magnetic Resonance Data Excluding Patients without FR and Aortic Valve Calcium Score Lower than 2000AU

Variable	LFLG-AS			p Value*
	Flow Reserve + (n = 28)	Flow Reserve - (n = 11)	HG-AS (n = 24)	
Baseline Echocardiography				
LVEF (%)	34.6 ± 10.0	36.7 ± 7.22	64.0 ± 5.0	<0.001‡§
LVEDV (ml)	209.5 ± 52.6	205.3 ± 58.4	110.1 ± 30.1	<0.001‡§
LVESV (ml)	137.1 ± 41.2	132.55 ± 53.8	41.5 ± 15.6	<0.001‡§
LV Mass (g/m ²)	160.0 ± 54.0	144.1 ± 32.3	133.3 ± 42.5	0.131
Mean gradient (mmHg)	28.1 ± 8.3	26.3 ± 9.5	54.7 ± 15.2	<0.001‡§
Peak aortic valve velocity (m/s)	3.2 ± 0.3	3.4 ± 0.5	4.6 ± 0.6	<0.001‡§
Aortic valve area (cm ²)	0.77 ± 0.17	0.93 ± 0.07	0.72 ± 0.15	0.002‡§
Aortic valve area index (cm ² /m ²)	0.42 ± 0.09	0.49 ± 0.04	0.41 ± 0.09	0.022‡§
Stroke volume index (ml/m ²)	36.9 ± 10.3	36.7 ± 7.8	38.0 ± 10.2	0.867
Moderate/Severe Functional Mitral Regurgitation	7 (25.0)	5 (45.5)	0 (0)	0.001‡§
Moderate/Severe Functional Tricuspid Regurgitation	4 (14.2)	1 (9.1)	0 (0)	0.072
Dobutamine Stress Echocardiography				
Peak stress aortic valve area (cm ²)	0.79 ± 0.16	0.91 ± 0.10	-	0.075
Δ aortic valve area (cm ²)	-0.007 ± 0.134	-0.074 ± 0.132	-	0.182
Basal mean gradient (mmHg)	28.1 ± 8.3	25.2 ± 7.3	-	0.309
Peak stress mean gradient (mmHg)	43.5 ± 13.1	30.7 ± 11.7	-	0.114
Δ mean gradient (mmHg)	13.7 ± 10.9	3.3 ± 3.5	-	0.001
Δ stroke volume index (ml/m ²)	8.9 ± 6.1	0.9 ± 4.1	-	0.002
Basal heart rate (bpm)	70 ± 9	70 ± 13	-	0.957
Peak stress heart rate (bpm)	90 ± 16	89 ± 28	-	0.933
Δ heart rate (bpm)	19 ± 12	18 ± 16	-	0.855
Basal indexed flow rate (ml/m ² ·s)	107.6 ± 33.0	112.4 ± 35.0	-	0.750
Peak indexed flow rate (ml/m ² ·s)	142.2 ± 34.4	111.0 ± 24.1	-	0.035
Δ indexed flow rate (ml/m ² ·s)	34.6 ± 17.4	-1.4 ± 25.9	-	0.001
Global Longitudinal Strain [-1] %	10.01 ± 2.69	10.16 ± 4.19	-	0.902
Cardiac Magnetic Resonance				

RVEDV index (ml/m ²)	66.5 ± 23.5	81.5 ± 43.4	61.2 ± 16.6	0.148
RVESV index (ml/m ²)	35.6 ± 22.9	49.6 ± 46.0	22.6 ± 10.7	0.007§
RV ejection fraction (%)	49.5 ± 17.3	44.6 ± 18.1	64.7 ± 8.8	<0.001‡§
LVEDV index (ml/m ²)	121.6 ± 33.9	106.4 ± 33.5	75.9 ± 16.7	<0.001‡§
LVESV index (ml/m ²)	85.0 ± 34.0	65.8 ± 30.1	24.8 ± 12.7	<0.001‡§
LV ejection fraction (%)	32.4 ± 10.9	41.0 ± 13.5	67.7 ± 9.3	<0.001‡§
Aortic valve area (cm ²)	0.74 ± 0.23	0.89 ± 0.32	0.71 ± 0.21	0.230
Positive mesocardial delayed-enhancement images	7 (25.0)	3 (27.3)	5 (20.8)	0.899
Positive subendocardial delayed-enhancement images	7 (25.0)	4 (36.4)	2 (8.3)	0.107
Positive transmural delayed-enhancement images	8 (28.5)	4 (36.4)	0 (0)	0.001‡§
LV mass (g)	208.1 ± 49.8	210.9 ± 50.5	164.2 ± 57.8	0.009‡
LGE mass (g)	13.3 ± 10.2	10.9 ± 8.3	4.8 ± 5.9	0.020‡
Native Myocardial T1 (ms)	997.9 ± 114.0	928.8 ± 132.2	978.3 ± 117.9	0.326
ECV including delayed-enhancement images (%)	29.30 ± 4.49	31.06 ± 5.46	27.39 ± 3.85	0.074
ECV excluding positive delayed-enhancement images (%)	29.35 ± 4.70	29.46 ± 2.79	27.63 ± 3.53	0.248
iECV (ml/m ²)	35.25 ± 9.75	31.24 ± 10.43	21.19 ± 6.47	<0.001‡§

Values are mean ± SD or n (%).

AS = aortic stenosis; ECV = extracellular volume fraction of the myocardium; iECV = indexed extracellular volume fraction of the myocardium; LGE = late gadolinium enhancement imaging; LFLG-AS = low-flow and low-gradient aortic stenosis with low ejection fraction; LV = left ventricular; LVEDV = left ventricular end-diastolic volume; LVESV = left ventricular end-systolic volume; RV = right ventricular; RVEDV = right ventricular end-diastolic volume; RVESV = right ventricular end-systolic volume; Δ = difference between peak and baseline dobutamine stress value.

*Overall p Value among groups: LFLG-AS with flow reserve, LFLG-AS without flow reserve and HG-AS groups.

†Significant difference (p<0.05) between LFLG-AS with flow reserve vs. LFLG-AS without flow reserve groups.

‡Significant difference (p<0.05) between LFLG-AS with flow reserve vs HG-AS groups.

§Significant difference (p<0.05) between LFLG-AS without flow reserve vs. HG-AS groups.

Supplemental Table 7. Post-hoc analysis of parameters with overall significant difference between the three groups (FR+, FR- and HG-AS).

Variable	p Value between FR+ and FR-	P Value between FR+ and HG-AS	P Value between FR- and HG-AS	Overall p Value*
Clinical data				
Male sex	0.077	0.330	0.015	0.010
Atrial Fibrillation	0.280	0.025	0.003	0.002
Coronary Artery Disease	0.185	0.002	<0.001	<0.001
Previous Myocardial Infarction	1.000	0.002	0.011	0.009
Previous CABG	0.645	0.038	0.351	0.035
Residual SYNTAX Score	1.000	0.007	0.001	0.002
Medications				
ACE Inhibitors or ARB	0.451	0.109	0.022	0.046
Beta-Blockers	0.987	0.001	0.004	<0.001
Antiplatelets	0.382	0.004	0.143	0.015
Oral Anticoagulation	0.073	0.054	0.001	0.001
Laboratory data				
eGFR (ml/min)	0.653	<0.001	0.059	0.001
Troponin I (ng/ml)	0.939	0.002	0.034	0.001
B-type Natriuretic Peptide (pg/ml)	0.849	<0.001	0.006	<0.001
Baseline Echocardiography				
LVEF (%)	0.320	<0.001	<0.001	<0.001
LVEDV (ml)	0.545	<0.001	<0.001	<0.001
LVESV (ml)	0.396	<0.001	<0.001	<0.001
Mean gradient (mmHg)	0.618	<0.001	<0.001	<0.001
Peak aortic valve velocity (m/s)	0.971	<0.001	<0.001	<0.001
Aortic valve area (cm ²)	0.001	0.699	<0.001	<0.001
Aortic valve area index (cm ² /m ²)	0.004	0.900	0.008	0.007
Moderate/Severe Functional Mitral Regurgitation	0.280	0.011	0.001	<0.001
Cardiac Magnetic Resonance				
RVESV index (ml/m ²)	0.212	0.053	0.002	0.002
RV ejection fraction (%)	0.316	0.002	<0.001	0.001
LVEDV index (ml/m ²)	0.512	<0.001	0.001	<0.001
LVESV index (ml/m ²)	0.277	<0.001	<0.001	<0.001
LV ejection fraction (%)	0.202	<0.001	<0.001	<0.001
Aortic valve area (cm ²)	0.030	0.867	0.102	0.035
Positive transmural delayed-enhancement images	0.720	0.005	0.003	0.001
LV mass (g)	0.998	0.011	0.065	0.009
LGE mass (g)	0.721	0.081	0.411	0.018
ECV including delayed-enhancement images (%)	0.405	0.270	0.038	0.043
iECV (ml/m ²)	0.701	<0.001	<0.001	<0.001

ACE = angiotensin converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blocker; CABG = coronary artery bypass graft; ECV = extracellular volume fraction of the myocardium; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FR+ = presence of flow reserve; FR- = absence of flow reserve; HG-AS = high-gradient aortic stenosis; iECV = indexed extracellular volume fraction of the myocardium; LGE = late gadolinium enhancement imaging; LV = left ventricular; LVEDV = left ventricular end-diastolic volume; LVESV = left ventricular end-systolic volume; RV = right ventricular; RVESV = right ventricular end-systolic volume.

*Overall p Value among groups: LFLG-AS with flow reserve. LFLG-AS without flow reserve and HG-AS groups.

Supplemental Table 8. Univariate and multivariate analysis of flow reserve predictors.

Variable	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
Clinical data				
Age (years)	1.000 (0.925-1.081)	0.997	-	-
Body Surface Area (m ²)	0.043 (0.000-4.725)	0.189	-	-
Male sex	0.000 (0.000-)	0.999	-	-
Diabetes Mellitus	1.035 (0.268-3.995)	0.960	-	-
Hypertension	2.571 (0.643-10.282)	0.182	-	-
Atrial Fibrillation	0.436 (0.104-1.835)	0.258	-	-
Coronary Artery Disease	0.406 (0.105-1.564)	0.190	-	-
Previous Myocardial Infarction	1.066 (0.258-4.409)	0.930	-	-
Previous CABG	2.609 (0.273-24.940)	0.405	-	-
Symptoms				
NYHA III/IV	0.989 (0.264-3.700)	0.987	-	-
Angina	6.667 (0.752-59.067)	0.088	1.703 (0.857-49.555)	0.191
Medications				
Beta-Blockers	0.989 (0.264-3.700)	0.987	-	-
Electrocardiogram				
Left Bundle Branch Block	0.900 (0.214-3.780)	0.886	-	-
Laboratory data				
eGFR (ml/min)	0.984 (0.950-1.020)	0.380	-	-
CKD (eGFR<60 ml/min)	0.463 (0.112-1.908)	0.287	-	-
Troponin I (ng/ml)	1.325 (0.033-52.601)	0.881	-	-
B-type Natriuretic Peptide (pg/ml)	1.000 (0.999-1.001)	0.936	-	-
Baseline Echocardiography				
LVEF (%)	0.956 (0.889-1.028)	0.223	-	-
Global Longitudinal Strain ([-] %)	0.980 (0.790-1.215)	0.851	-	-
LVEDV (ml)	1.006 (0.993-1.019)	0.358	-	-
LVESV (ml)	1.008 (0.993-1.024)	0.282	-	-
LV Mass (g/m ²)	1.010 (0.991-1.029)	0.324	-	-
Mean gradient (mmHg)	1.050 (0.971-1.136)	0.223	-	-
Peak aortic valve velocity (m/s)	1.199 (0.299-4.812)	0.798	-	-
Aortic valve area (cm ²)*	0.629(0.407-0.843)	0.010	0.625 (0.393-0.850)	0.014
Stroke volume index (ml/m ²)	1.010 (0.940-1.085)	0.783	-	-
Valvuloarterial Impedance (mmHg/ml/m ²)	1.139 (0.584-2.221)	0.703	-	-
Moderate/Severe Functional Mitral Regurgitation	0.389 (0.097-1.555)	0.182	-	-
Moderate/Severe Functional Tricuspid	2.000 (0.201-19.914)	0.554	-	-
Regurgitation				
Cardiac Magnetic Resonance				
RVEDV index (ml/m ²)	0.984 (0.960-1.007)	0.174	-	-
RVESV index (ml/m ²)	0.984 (0.962-1.007)	0.176	-	-
RV ejection fraction (%)	1.025 (0.986-1.065)	0.218	-	-
LVEDV index (ml/m ²)	1.010 (0.990-1.031)	0.331	-	-
LVESV index (ml/m ²)	1.014 (0.992-1.036)	0.209	-	-
LV ejection fraction (%)	0.955 (0.902-1.012)	0.117	-	-
Positive mesocardial delayed-enhancement	1.833 (0.324-10.367)	0.493	-	-
images				
Positive subendocardial delayed-enhancement	0.533 (0.131-2.178)	0.381	-	-
images				
Positive transmural delayed-enhancement images	0.640 (0.160-2.559)	0.528	-	-
LV mass (g)	1.001 (0.987-1.015)	0.944	-	-
LGE mass (g)	1.034 (0.945-1.133)	0.465	-	-
ECV including delayed-enhancement Images (%)	0.917 (0.796-1.056)	0.229	-	-
ECV excluding positive delayed-enhancement	0.947 (0.830-1.081)	0.423	-	-
images (%)				
iECV (ml/m ²)	1.010 (0.950-1.074)	0.757	-	-

*For each increase of 0.05 units in aortic valve area. IC = confidence interval; OR = odds ratio; other abbreviations as in Table 1, 2 and 3.