JULIANA SERAFIM DA SILVEIRA

Comparação entre ressonância magnética cardiovascular e ecocardiografia transtorácica na avaliação da estenose valvar aórtica

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. Carlos Eduardo Rochitte

São Paulo

2022

JULIANA SERAFIM DA SILVEIRA

Comparação entre ressonância magnética cardiovascular e ecocardiografia transtorácica na avaliação da estenose valvar aórtica

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. Carlos Eduardo Rochitte

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Silveira, Juliana Serafim da
Comparação entre ressonância magnética cardiovascular e ecocardiografia transtorácica na avaliação da estenose valvar aórtica / Juliana Serafim da Silveira. -- São Paulo, 2022.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.
Orientador: Carlos Eduardo Rochitte.

Descritores: 1.Estenose da valva aórtica 2.Diagnóstico por imagem 3.Imagem por ressonância magnética 4.Ecocardiografia 5.Strain 6.Mapa T1

USP/FM/DBD-282/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

A Deus, pois sem Ele, nada disso teria sentido.

À memória da minha mãe, Sônia, exemplo de força, dedicação e doação, pelo apoio incondicional em todos os momentos da minha vida.

Ao meu pai, Hélio, que me incentivou desde pequena a ser perseverante e a jamais desistir dos meus sonhos.

Ao meu marido, Luiz Henrique, pelo amor, companheirismo e apoio em todos os âmbitos da minha vida.

Aos meus irmãos, Leonardo, Adriano e Simone, pelo incentivo constante e vibração genuína com as minhas conquistas.

AGRADECIMENTOS

A meu orientador, Prof. Dr. Carlos Eduardo Rochitte, minha maior referência em imagem cardiovascular. Com seu gigantismo, simplicidade e amor pelo que faz, me estimula constantemente a me tornar uma profissional cada vez melhor. Agradeço pela confiança e paciência.

Ao Dr. Orlando Paul Simonetti, uma das mentes mais incríveis com a qual tive o prazer de trabalhar, meu profundo agradecimento pela generosidade em ter me ofertado a oportunidade de conduzir este estudo e por ter me doado anos de dedicação e aprendizado.

A Ning Jin, Rizwan Ahmad, Matthew Smyke e Debbie Scandling, pela inestimável colaboração, sem as quais esta pesquisa nunca teria saído do papel.

Aos pacientes e voluntários, pelo tempo dispensado na participação deste estudo e por terem acreditado no poder da ciência para melhoria do cuidado à saúde da humanidade.

Aos membros da banca do exame de qualificação, Drs. Flavio Tarasouchi, César Higa Nomura e Wilson Mathias Júnior, pelas preciosas sugestões.

Aos meus amigos do Hospital Pró-Cardíaco pelo incentivo profissional constante e por tornarem cada dia mais forte a minha paixão pela cardiologia.

A Lenira Cipriano, pela inestimável colaboração e torcida.

NORMATIZAÇÃO

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento da sua publicação:

Referências: adaptado de *International Commitee 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, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas
Lista de Tabelas
Lista de Figuras
Resumo
Abstract
1 INTRODUÇÃO 1
1.1 A estenose valvar aórtica 1
1.2 Diagnóstico 4
1.2.1 Ecocardiografia 4
1.2.2 Ressonância magnética cardíaca 10
1.3 Justificativa 14
2 OBJETIVOS 18
2.1 Objetivos gerais 18
2.2 Objetivos específicos 18
3 MÉTODOS 19
3.1 Delineamento do estudo 19
3.2 Critérios de elegibilidade 21
3.2.1 Critérios de inclusão 21
3.2.2 Critérios de exclusão 21
3.3 Procedimentos do estudo 22
3.3.1 ETT 22
3.3.2 RMC 25
3.4 Cálculo amostral 32
3.5 Análise estatística 33
3.6 Aspectos éticos 34
3.8 Colaboração e financiamento 35
4 RESULTADOS 36
4.1 Características da coorte 36
4.2 Comparação entre a RMC e a ETT - Análises de fluxo – Artigo 1 39
4.3 Desempenho diagnóstico das técnicas de quantificação de fluxo da RMC 48
4.4 Comparações entre RMC e ETT – *Strain* e T1 nativo – Artigo 2 49
4.4.1 Parâmetros funcionais e de *Strain* 49

4.4.2 T1 Nativo 53
4.4.3 Comparações entre pacientes sintomáticos e assintomáticos 56
4.4.4 Análises de desfecho 57
5 DISCUSSÃO..... 61
6 CONCLUSÕES..... 70
7 ANEXOS..... 71
7.1 Artigo científico 1 71
7.2 Artigo científico 2 84
8 REFERÊNCIAS..... 119

LISTA DE ABREVIATURAS

1Dir PC	U*nidirectional phase-contrast* (contraste-de-fase unidirecional.
2D	Bidimensional
3Dir PC	T*ridirectional phase-contrast* (contraste-de-fase tridirecional)
4D	Quadridimensional
AVA	Área de abertura valvar aórtica
DAC	Doença arterial coronária
EAo	Estenose valvar aórtica
DP	Desvio padrão
EC	Eixo curto
ECA	Enzima conversora da angiotensina
ECG	Eletrocardiograma
ECV	Volume extracelular
EPI	Do inglês *echo-planar Imaging*
ETT	Ecocardiografia transtorácica
FA	Fibrilação atrial
FE	Fração de ejeção
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FOV	Field-of-view
GCS	*Global circumferential strain* (strain circunferencial global)
GLS	*Global longitudinal strain* (strain longitudinal global)
GM	Gradiente médio
GP	Gradiente de máximo ou de pico
GRAPPA	Generalized Autocalibration Partial Parallel Acquisition
GRS	*Global radial strain* (strain radial global)
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HVE	Hipertrofia ventricular esquerda
HR	*Hazard Ratio* (razão de risco)
IC	Intervalo de confiança
MOLLI	*Modified Look-Locker Inversion Recovery*
OSU	*Ohio State University* (Universidade Estadual de Ohio)
PC	Phase-contrast (contraste-de-fase)

ReVEAL	*Reconstructing Velocity Encoded MRI with Approximate message passing aLgorithms*
RM	Ressonância magnética
RMC	Ressonância magnética cardíaca
ROI	Região de interesse
SG	Sobrevida Global
SLE	Sobrevida Livre de Eventos
SSFP	*Steady State Free Precession*
SV	*Stroke-volume* (volume ejetado)
SVi	Volume ejetado do ventrículo esquerdo indexado pela superfície corpórea
TAVI	*Transcatheter Aortic Valve Implantation* (troca valvar aórtica por implante transcatéter)
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TE	Tempo de eco
TR	Tempo de repetição
VE	Ventrículo esquerdo
VDFi	Volume diastólico final indexado pela superfície corpórea
Venc	Velocidade de codificação
VISTA	*Variable Density Incoherent Spatiotemporal Acquisition*
Vmax	Velocidade máxima
Vmean	M*ean veolcity* (velocidade média)
VSFi	Volume sistólico final indexado pela superfície corpórea
VSVE	Via de saída do ventrículo esquerdo
VTI	V*elocity time integral* (integral velocidade-tempo)

LISTA DE SÍMBOLOS

<	menor que
>	maior que
≤	menor que ou igual a
≥	maior que ou igual a
cm	centímetro
D	Diâmetro da via de saída
m/s	metro por segundo
mL	mililitro
mm	milímetro
mmHg	milímetros de mercúrio
ms	milissegundo
n°	número
π	Pi
s	segundo
V	Velocidade
∆P	gradiente de pressão
°	Graus
Hz	Hertz

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - História natural da estenose aórtica tratada clinicamente..... 3

Figura 2 - Quantificação da velocidade máxima transvalvar pelo Doppler contínuo 6

Figura 3 - Equação de continuidade..... 7

Figura 4 - Diferença entre as sequências de fluxo unidirecional (1Dir PC) e tridirecional (3Dir PC) 15

Figura 5 - Fluxograma de rastreamento e inclusão dos pacientes e análise dos dados do estudo 20

Figura 6 - Exemplo de envelope de Doppler espectral em um paciente com estenose grave 23

Figura 7- Exemplo de processamento do GLS pela ETT através do método de Speckle- Tracking em um paciente com EAo importante..... 24

Figura 8 - Protocolo de imagem 25

Figura 9 - Quantificação de *strain* pela RMC 27

Figura 10 - Mapa T1 no eixo curto em um paciente com EAo moderada 28

Figura 11 - Imagens de fluxo ilustrativas da técnica 3Dir PC..... 31

Figura 12 - Gráficos de dispersão e Bland-Altman para comparação das velocidades médias e máximas entre a ETT, 1Dir e 3Dir PC..... 42

Figura 13 - Gráficos de dispersão e Bland-Altman para comparação dos gradientes médios e máximos entre a ETT, 1Dir e 3Dir PC..... 44

Figura 14 - Gráficos de dispersão e Bland-Altman para comparação dos VTIs entre ETT, 1Dir e 3Dir PC e de SV pelas técnicas de fluxo e pela cine-RM..... 45

Figura 15 - Gráficos de dispersão e Bland-Altman para comparação da AVA entre a ETT e as técnicas de fluxo 47

Figura 16 - Comparação dos parâmetros funcionais e de *strain* entre controles e pacientes com diferentes graus de EAo..... 52

Figura 17 - Comparações do T1 nativo no septo interventricular (A) e global (B) entre controles e pacientes com diferentes graus de EAo..... 53

Figura 18 - Curvas de sobrevida 59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação da estenose aórtica 5

Tabela 2 - Parâmetros de aquisição de imagem para 1Dir e 3Dir PC..... 30

Tabela 3 – Características da coorte 37

Tabela 4 – Comparação dos parâmetros diagnósticos derivados das técnicas 1Dir e 3Dir PC..... 40

Tabela 5 – Sub-análise no grupo de pacientes portadores de EAo moderada e grave..... 48

Tabela 6 – Desempenho diagnóstico das técnicas de fluxo da RMC 49

Tabela 7 - Comparações dos parâmetros funcionais de RMC, *strain* e T1 nativo entre controles e pacientes..... 50

Tabela 8 - Correlações entre *strain* e parâmetros funcionais e de fluxo..... 54

Tabela 9 - Correlações entre T1 nativo e parâmetros da função do VE, medidas de *strain* e de fluxo..... 55

Tabela 10 – Comparações entre pacientes sintomáticos e assintomáticos ... 56

Tabela 11 - Associações univariadas com desfechos clínicos na EAo..... 58

Tabela 12 - Associações multivariadas com desfechos clínicos na EAo..... 60

RESUMO

Silveira JS. Comparação entre ressonância magnética cardiovascular e ecocardiografia transtorácica na avaliação da estenose valvar aórtica [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: A estenose aórtica (EAo) é uma doença valvar comum, e sua gravidade é rotineiramente avaliada pela ecocardiografia transtorácica (ETT). A ressonância magnética cardíaca (RMC) emergiu como um método diagnóstico alternativo, capaz de oferecer tanto medidas funcionais como de caracterização tecidual. No entanto, a quantificação de fluxo na RMC pela técnica contraste-de-fase (PC) unidirecional (1Dir) tende a subestimar velocidades. Adicionalmente, o tratamento da EAo ainda é baseado na presença de sintomas e na disfunção ventricular, embora novos parâmetros como o *strain* longitudinal (GLS) pela ETT e a presença de fibrose pela RMC tenham sido descritos como marcadores de disfunção subclínica e preditores de desfecho. Nossos objetivos foram de testar uma nova técnica de quantificação de fluxo tridirecional (3Dir PC) e de compará-la com a técnica 1Dir PC tradicional e com a ETT, de analisar medidas de *strain* e mapa T1 em pacientes com diferentes graus de EAo, e ainda de explorar seus valores prognósticos. **Métodos:** Quarenta e cinco pacientes e 10 controles foram prospectivamente incluídos. A RMC foi adquirida em pacientes e controles. A ETT foi adquirida como parte da rotina clínica em pacientes, e posteriormente processada para obtenção do GLS do ventrículo esquerdo (VE). O estudo da RMC englobou técnicas de fluxo uni e tridirecional, mapa T1 e aquisições cine para quantificação da função e *strain* do VE. Os parâmetros de fluxo da RMC foram comparados com a ETT. Correlações entre *strain*, mapa T1, medidas de fluxo e da função do VE foram exploradas, bem como valor prognóstico destes parâmetros de imagem. **Resultados:** Os parâmetros da técnica 3Dir PC se correlacionaram melhor com a ETT quando comparados com os parâmetros derivados da técnica 1Dir PC. Por exemplo, o coeficiente de Pearson para a velocidade máxima transvalvar entre a ETT e 1Dir PC foi de 0,81, enquanto que entre a ETT e 3Dir PC foi de 0.87. Houve um aumento progressivo do T1 nativo entre controles e pacientes com graus crescentes de EAo ($p<0,05$). Houve também uma melhoria do *strain* circunferencial e radial derivados da RMC em pacientes em comparação aos controles ($p=0,017$ e 0,027, respectivamente), enquanto o GLS não apresentou alteração significativa ($p=0,457$). A sobrevida global (SG) e a sobrevida livre de eventos (SLE) em 5 anos foram de respectivamente 83,9% e 48%, incluindo todos os graus de EAo. A fração de ejeção do VE e o T1 nativo foram preditores independentes de SLE (HR 1,159, IC95% 1,043-1,287, $p=0,006$ e HR 1,018, IC95% 1,006-1,030, $p=0,003$, respectivamente), enquanto somente o T1 nativo foi capaz de predizer a SG (HR 1,022, IC95% 1,004-1,039, $p=0,013$). **Conclusões:** A técnica de quantificação de fluxo 3 Dir PC ofereceu melhores estimativas de parâmetros hemodinâmicos do que a técnica 1Dir PC. O T1 nativo do miocárdio foi um preditor independente de desfechos clínicos e tem o potencial de se tornar um parâmetro não-invasivo mais precoce para guiar decisões terapêuticas em pacientes com EAo.

Descritores: Estenose da valva aórtica. Diagnóstico por imagem. Imagem por ressonância magnética. Ecocardiografia. *Strain*. Mapa T1.

ABSTRACT

Silveira JS. Comparison between cardiovascular magnetic resonance and transthoracic echocardiography in the evaluation of aortic stenosis [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Background: Aortic stenosis (AS) is a common valvular disorder, and disease severity is currently assessed by transthoracic echocardiography (TTE). Cardiac Magnetic Resonance (CMR) has emerged as an alternative diagnostic method, capable of both functional quantification and tissue characterization. However, flow quantification by unidirectional phase-contrast CMR (1Dir PC) tends to underestimate velocities. Additionally, AS treatment is still based on the development of symptoms or ventricular dysfunction, although new parameters as global longitudinal strain (GLS) by TTE and the presence of fibrosis by CMR have emerged as markers of subclinical dysfunction and predictors of outcome. Our goals were to test a new tridirectional PC technique (3Dir PC) and compare it to the traditional 1Dir PC and TTE, to analyze measures of strain and T1 mapping in patients with different degrees of AS, and to explore their prognostic value. **Methods:** Forty-five patients and 10 controls were prospectively included. CMR was performed in patients and controls. TTE was acquired as part of the clinical workup in patients, and posteriorly processed to obtain left ventricular (LV) global longitudinal strain (GLS). The CMR protocol included uni- and tridirectional flow techniques, T1 mapping and cine imaging to quantify LV function and strain. CMR flow parameters were comparted to TTE. Correlations between strain, T1 mapping, flow and LV function were explored, as well as the prognostic value of those imaging parameters. **Results:** 3Dir PC derived parameters correlated better with TTE than 1Dir PC. For example, the Pearson correlation coefficient for comparisons of maximum transvalvular velocities between TTE and 1Dir PC was 0.81, while between TTE and 3Dir PC was 0.87. There was a progressive increase in native T1 from controls to patients with increasing degrees of AS ($p<0.05$). There was also an improvement in CMR derived global circumferential and radial strain in patients when compared to controls ($p=0.017$ e 0.027, respectively), while GLS remained practically unchanged ($p=0.457$). The 5-year overall survival (OS) and event-free-survival (EFS) were respectively 83.9% and 48.0%, including all degrees of stenosis. LVEF and native T1 were independent predictors of EFS (HR 1.159, 95%CI 1.043-1.287, $p=0.006$ and HR 1.018, 95%CI 1.006-1.030, $p=0.003$, respectively), while only native T1 independently predicted OS (HR 1.022, 95%CI 1.004-1.039, $p=0.013$). **Conclusions:** The 3Dir PC flow technique provided better estimation of hemodynamic parameters in AS patients in comparison to 1Dir PC. Native T1 was an independent predictor of clinical outcomes, and has the potential to become an early non-invasive parameter to guide therapeutic decisions in patients with AS.

Descriptors: Aortic valve stenosis. Diagnostic imaging. Magnetic Resonance Imaging. Echocardiography. Strain. T1 mapping.

1 - INTRODUÇÃO

1.1 A estenose valvar aórtica

A estenose valvar aórtica (EAo) ocorre devido a um processo degenerativo progressivo que cursa com inflamação, espessamento, fibrose e calcificação dos folhetos valvares, o que resulta em redução da amplitude de abertura valvar e obstrução à ejeção do sangue pelo ventrículo esquerdo (VE). As causas de EAo são a doença valvar reumática, a doença degenerativa em valvas congenitamente anormais (mais comumente bicúspides) ou degeneração de valvas morfologicamente normais (tricúspides) (1). Enquanto a doença valvar reumática ocorre mais comumente em pacientes jovens em países de renda baixa ou média, a doença degenerativa valvar acomete predominantemente idosos em países de alta renda (2, 3). A prevalência da EAo degenerativa aumenta com a idade, com frequência de aproximadamente 0,2% em indivíduos entre 50 a 59 anos, 1,3% entre 60 e 69 anos, 3,9 % entre 70 a 79 anos e 9,8% em indivíduos entre 80 a 89 anos (4). A EAo tornou-se a doença valvar mais comum que requer intervenção cirúrgica em países de alta renda e, com o envelhecimento da população, espera-se um crescimento de duas a três vezes no número de indivíduos portadores de EAo nas próximas décadas, o que faz desta doença um problema de saúde pública (5).

A história natural da doença é caracterizada por um longo período assintomático de progressão, onde mecanismos hemodinâmicos adaptativos serão

responsáveis pela manutenção do fluxo transvalvar. Em indivíduos com valvas normais, a área de abertura valvar (AVA) é semelhante à área da via de saída do VE (VSVE), que mede cerca de 3 a 4 cm^2. A esclerose valvar aórtica é a fase inicial de degeneração valvar, onde apesar da presença de espessamento e calcificações valvares, o gradiente e a velocidade transvalvares ainda se encontram próximos do normal, sendo definida por uma velocidade máxima (Vmax) transvalvar abaixo de 2,5 m/s. Quando a AVA é reduzida a cerca da metade da área de abertura normal, a velocidade anterógrada e o gradiente transvalvar começam a aumentar progressivamente. De acordo com dados invasivos de cateterismo e ecocardiográficos seriados em pacientes com diagnóstico de EAo, são esperados um aumento da velocidade máxima de ejeção de 0,3 m/s por ano, um aumento progressivo do gradiente sistólico médio (GM) transvalvar de 3 a 7 mmHg por ano e uma redução progressiva da AVA em média de 0,1 cm^2 por ano (6). À medida que a estenose progride, ocorre um aumento progressivo da resistência à ejeção do VE, aumento do estresse parietal ventricular e hipertrofia ventricular esquerda (HVE) compensatória. A HVE é responsável por manter a fração de ejeção (FE) e débito cardíaco normais. No entanto, com a redução progressiva da AVA, a hipertrofia ventricular continua a progredir, o que culmina com redução da complacência ventricular esquerda, disfunção diastólica, isquemia subendocárdica, perda celular, aumento do espaço intersticial e fibrose intersticial ventricular (7). Portanto, a EAo não representa somente uma doença do aparato valvar aórtico, mas também do músculo ventricular esquerdo (8).

As manifestações clínicas da EAo incluem tolerância reduzida ao exercício, dispneia ou angina aos esforços, hipotensão que resulta em tonteira aos esforços (pré-síncope), síncope e insuficiência cardíaca. A maioria dos pacientes é diagnosticada antes do aparecimento dos sintomas, pela presença de um murmúrio sistólico à ausculta cardíaca, sendo então referidos para a realização de um exame de ecocardiografia transtorácica (ETT) diagnóstica. O aparecimento de sintomas está relacionado a uma redução abrupta da sobrevida caso a estenose não seja aliviada. A curva de sobrevida derivada de estudos retrospectivos antigos revela que em indivíduos sob manejo exclusivamente clínico, o intervalo entre o desenvolvimento dos sintomas e o óbito é de aproximadamente dois anos em pacientes com insuficiência cardíaca, três anos naqueles com síncope e cinco anos em pacientes com queixa de angina (Figura 1) (6).

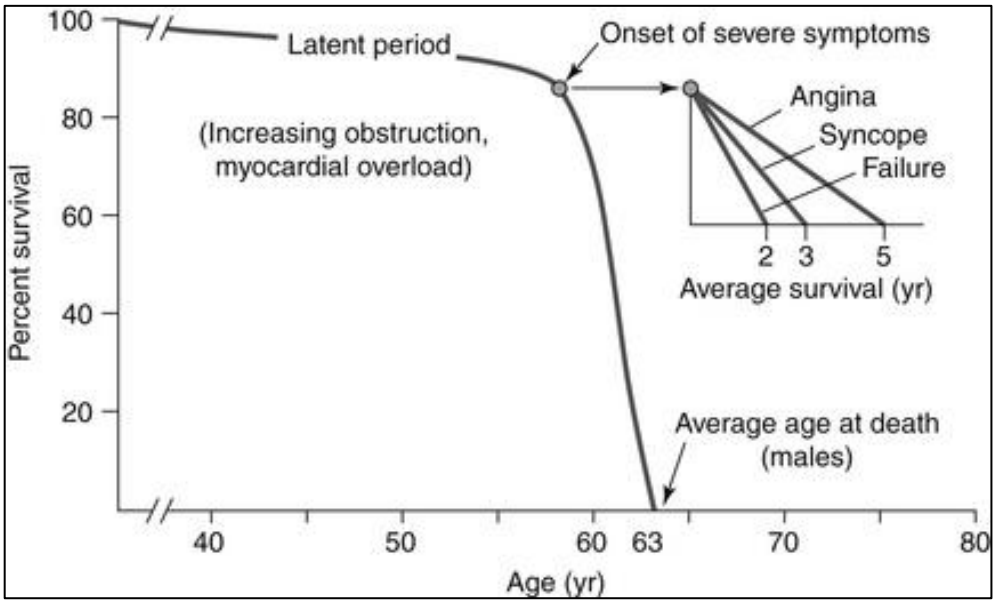


Figura 1. História natural da EAo tratada clinicamente (6).

A cirurgia de troca valvar aórtica é recomendada para adultos sintomáticos com EAo grave e risco cirúrgico baixo. Em pacientes assintomáticos, a cirurgia de troca valvar aórtica é recomendada se a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) for inferior a 50%, em pacientes com baixa reserva inotrópica no teste ergométrico, ou que serão submetidos a outros tipos de cirurgia cardíaca (9, 10). A troca valvar aórtica por implante transcateter (TAVI) emergiu nas duas últimas décadas como terapia alternativa não-inferior ao tratamento cirúrgico, inicialmente em pacientes com risco cirúrgico alto e intermediário, e mais recentemente também em pacientes de baixo risco cirúrgico. A TAVI resultou em redução substancial nas taxas de hospitalização e morte (11-14).

1.2 Diagnóstico

1.2.1 Ecocardiografia

Atualmente, o método diagnóstico mais utilizado para a avaliação do grau de EAo é a ETT bidimensional com Doppler devido ao baixo custo, grande disponibilidade e caráter não invasivo (15). Ademais, a ETT não se restringe somente a quantificar os parâmetros de classificação de gravidade da doença, mas também analisa a morfologia e a dinâmica de abertura valvar. O método é ainda capaz de avaliar o impacto da doença valvar no VE ao quantificar sua função, dimensões, espessuras parietais, massa ventricular e mais recentemente a deformação ou *strain* ventricular (8).

A avaliação precisa da gravidade da estenose é fundamental para a correta tomada de conduta (15). A acurácia da ETT com Doppler para gradação da estenose se mostrou excelente quando comparada aos métodos angiográficos invasivos (16). A gradação clássica da estenose é baseada na Vmax do jato de estenose, no GM e na AVA (17).

A estenose é considerada importante quando a Vmax for ≥ 4 m/s, o GM ≥ 40 mm Hg, e a AVA ≤ 1,0 cm^2 (ou ≤ 0,6 cm/m^2) (Tabela 1).

Tabela 1. Classificação da estenose aórtica.

	Esclerose valvar	**Estenose leve**	**Estenose moderada**	**Estenose importante**
Vmax (m/s)	≤ 2,5 m/s	2,6 - 2,9	3,0 - 4,0	> 4,0
GM (mm Hg)	-	< 25	25 - 40	> 40
AVA (cm^2)	-	< 1,5	1,0 – 1,5	< 1,0
AVA indexada (cm^2/m^2)		> 0,85	0,60 – 0,85	<0,6

Vmax: Velocidade máxima, GM: gradiente médio, AVA: área valvar aórtica

A Vmax transvalvar é o parâmetro com medição mais reprodutível e o mais forte preditor de desfecho clínico (1). Ela é medida através da utilização do Doppler contínuo, sendo necessário o alinhamento do feixe ultrassonoro exatamente paralelo à direção do fluxo sanguíneo. Para tal, são interrogadas múltiplas janelas acústicas em busca das maiores velocidades de ejeção, uma vez que a direção do jato é imprevisível e nem sempre pode ser visualizada diretamente (Figura 2) (17).

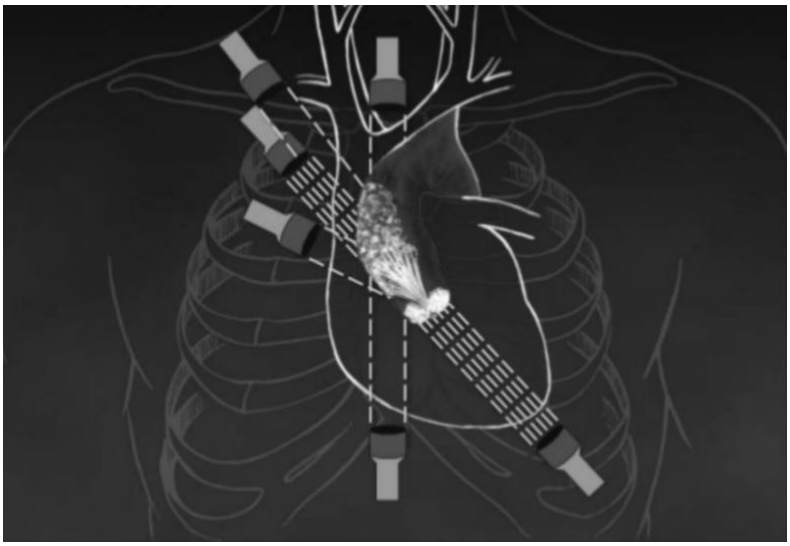


Figura 2 – Quantificação da velocidade máxima transvalvar pelo Doppler contínuo. É necessário o alinhamento do feixe ultrassonoro exatamente paralelo ao jato estenótico, sendo utilizadas múltiplas janelas ecocardiográficas na busca do melhor ângulo de alinhamento. (modificado a partir de www.slideshare.net/AzAmShah1/echocardiography-of-aortic-stenosis).

Os gradientes máximo e médio transaórticos são derivados da equação de Bernoulli simplificada, em que o gradiente de pressão (ΔP) é igual ao quadrado velocidade máxima (V^2) multiplicada por 4 ($\Delta P = 4 * V^2$), ao se assumir que a velocidade proximal na VSVE é < 1 m/s e pode ser ignorada. O GM advém da média dos gradientes de máximos ou de pico (GP) ao longo do período ejetivo sistólico, ao se aplicar a equação acima para a velocidade máxima em cada ponto no tempo de ejeção (17).

A AVA é calculada com base na equação de continuidade. A fórmula matemática parte do princípio de que o volume de sangue que percorre uma determinada área na VSVE deve ser exatamente igual ao volume ejetado (SV) através da valva estenótica (Figura 3) (17).

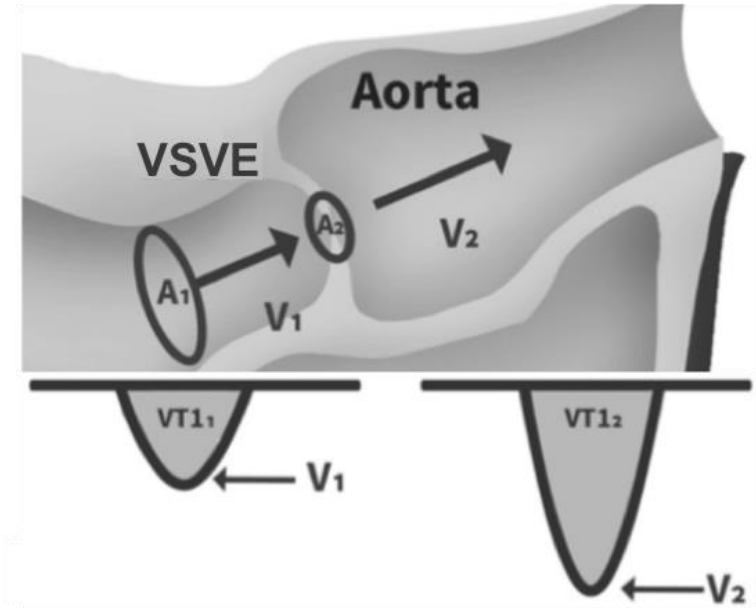


Figura 3. Equação de continuidade. Em um circuito fechado e sem perdas, o volume de fluido deve ser constante. A equação de continuidade estabelece a relação entre o fluxo do fluido e a área de secção a qual o fluido atravessa. Figura modificada a partir de (https://www.cardioserv.net/echo-aortic-stenosis-continuity-equation/).

Para se estimar o SV, utiliza-se a integral da curva de velocidade-tempo ou a área sob a curva de ejeção (ou VTI, abreviação do inglês *velocity time integral*), através da seguinte equação (AVA = Área $_{VSVE}$ * VTI $_{VSVE}$ / VTI $_{ao}$). A área da VSVE (Área $_{VSVE}$) é estimada indiretamente pela medida do diâmetro da VSVE, ao considerar a sua geometria como circular, a partir da seguinte fórmula: Área = π * $(D/2)^2$, sendo D o diâmetro da VSVE aferido do limite interno do septo basal ao limite interno da valva mitral anterior na mesosístole (17). Uma vez que a medida da AVA é realizada de forma indireta e leva em consideração a contração de fluxo através do orifício estenótico, a área quantificada pela ETT é considerada efetiva, e difere da área geométrica quantificada por planimetria direta obtida tanto pela

ecocardiografia transesofágica, quanto pela ressonância magnética cardíaca (RMC) (18).

A ETT oferece ainda outra ferramenta relevante a para pesquisa de disfunção ventricular subclínica na EAo através da avaliação da deformação miocárdica ou *strain* pela técnica *speckle-tracking*. Nesta técnica, marcadores acústicos ou pontos brancos denominados *speckles* têm seus movimentos rastreados durante o ciclo cardíaco, podendo ser analisados os encurtamentos ventriculares longitudinal e circunferencial, e ainda o espessamento radial (19). O *strain* longitudinal e circunferencial são representados por valores negativos, enquanto o *strain* radial por valores positivos. Estudos sugerem redução no *strain* longitudinal global (GLS) em pacientes assintomáticos portadores de EAo com FEVE normal, sendo a redução mais proeminente nos segmentos basais (20). A redução do GLS foi relacionada com pior performance no teste ergométrico e a taxas mais altas de eventos cardíacos em 12 meses (20). A redução do GLS foi ainda associada à presença de fibrose miocárdica identificada pela RMC (21, 22). Uma meta-análise recente sugere que em pacientes assintomáticos com EAo significativa e FEVE normal, o GLS alterado está associado a sobrevida reduzida, sendo um potencial marcador de estratificação de risco nestes pacientes, com melhor performance em relação à FE (23).

A quantificação dos parâmetros de gravidade da EAo pela ETT pode, no entanto, apresentar algumas limitações. Caso haja alinhamento incorreto do feixe ultrassonoro com o jato de estenose, a Vmax será subestimada e resultará em subestimação ainda maior dos gradientes transvalvares, uma vez que a diferença

entre a velocidade real e o valor inferior medido deveria ser elevada ao quadrado para se obter os valores corretos de gradiente (17). A presença de aceleração de fluxo significativa na VSVE (superior a 1,5 m/s) limita a quantificação do GM. Quando a velocidade proximal na VSVE é superior a 1,5 m/s, a equação de Bernoulli modificada deve ser usada ($\Delta P = 4 * (V^2_{max} - V^2_{proximal})$) no pico da curva para quantificação do GP, sendo a aplicação desta equação limitada para correção coincidente a cada ponto do tempo para ambas as curvas de velocidade da via de saída e da aorta, afim de se obter o GM correto (17). A quantificação da AVA pode apresentar diversas fontes de erro, sendo a mais relevante a medida incorreta do diâmetro da VSVE que será elevada ao quadrado para se calcular a área da VSVE. Ademais, a VSVE pode apresentar uma conformação elíptica ao invés de circular, e o cálculo da mesma como sendo um círculo pode levar a subestimação da área da VSVE e, por conseguinte, da AVA. Adicionalmente, a medida do SV na VSVE através do Doppler pulsado leva em consideração que o fluxo medido pelo pequeno volume de amostragem posicionado no centro da VSVE é homogêneo através da área da VSVE. No entanto, o fluxo na via de saída é assimétrico, sendo as maiores velocidades encontradas próximo à parede septal (17, 24).

A gradação da gravidade da EAo pela ETT pode ainda ser dúbia em função de discrepâncias entre os três parâmetros de gradação de forma independente de erros de medição, pela presença de estados de baixo fluxo. O baixo fluxo pode ser resultante de desadaptação e falência ventricular, levando à baixa FE e a baixos gradientes (estenose aórtica com baixo fluxo, baixo gradiente clássica). Ele pode ser ainda decorrente de cavidades ventriculares pequenas por HVE excessiva e

fisiologia restritiva, onde apesar da presença de FE normal, os volumes ejetados gerados são de pequena monta, culminando com gradientes transvalvares baixos (estenose aórtica paradoxal com baixo fluxo, baixo gradiente e FE normal). Segundo Minners et al., em cerca de um terço dos pacientes com FE normal nota-se discordância de gravidade pela classificação pela área e gradientes valvares (25). A presença de volume ejetado indexado pela superfície corpórea (SVi) inferior a 35 mL/m^2 é um importante parâmetro diagnóstico a ser considerado para correta identificação dos estados de baixo fluxo, que representam um desafio diagnóstico (25-27).

Em função das potenciais limitações da ETT em determinados pacientes, a disponibilidade de outros métodos diagnósticos complementares que possam contribuir para a correta classificação da doença e melhor manejo clínico se torna relevante.

1.2.2 Ressonância Magnética Cardíaca

A RMC vem conquistando um espaço cada vez maior como modalidade de imagem para investigação de uma grande variedade de doenças cardíacas. O crescimento da participação da RMC nas diversas diretrizes nacionais e internacionais deve-se ao fato do método não utilizar radiação ionizante e ser composto de diversas técnicas de análise funcional e tecidual que permitem uma avaliação cardíaca abrangente e detalhada, algumas delas singulares ao método (28, 29). Apesar de permanecer atrás da ETT como modalidade de segunda linha

na avaliação das valvopatias em geral, a RMC vem sendo cada vez mais utilizada na prática clínica diária, principalmente em pacientes com achados ecocardiográficos conflitantes, duvidosos, ou limítrofes entre doença moderada e grave. De acordo as últimas diretrizes europeias, a RMC deve ter sua utilização não só restrita aos pacientes com ecocardiografia de qualidade inadequada ou com resultados conflitantes, mas também para a avaliação da função biventricular, na pesquisa de fibrose miocárdica, e no estudo da gravidade de lesões orovalvares e de anormalidades da aorta ascendente (10). Especificamente no caso da EAo, a RMC apresenta vantagens singulares como a visualização de todo o coração sem limitações de janela acústica e ainda obtém imagens em qualquer plano prescrito pelo operador.

Diversas técnicas podem ser usadas para a avaliação da EAo:

- A sequência tipo cine *steady state free precession* (SSFP) é utilizada para análise funcional, permitindo quantificação acurada dos volumes ventriculares, massa e FE pelo método de empilhamento de moedas ou método de Simpson, sendo a RMC atualmente considerada padrão-ouro para avaliação da função biventricular (30). Adicionalmente, as sequências cine SSFP ou gradiente-eco são utilizadas para apreciação da anatomia e morfologia dos folhetos valvares, para visualização e análise qualitativa dos jatos turbulentos de estenose, e também para a planimetria direta e medida da AVA geométrica, com performance semelhante à da ecocardiografia transesofágica (18, 31). Mais recentemente, as imagens cine SSFP também têm sido utilizadas para quantificação de strain miocárdico pela técnica *feature-tracking,* por simples pós-processamento com software específico,

sem a necessidade de aquisição de imagens adicionais (32). De forma semelhante ao *speckle-tracking* da ecocardiografia, a tecnologia de *feature-tracking* reconhece irregularidades e as segue ao longo da sequência de imagens, permitindo a avaliação da deformação do músculo cardíaco (33).

- As técnicas de mapeamento de fluxo denominadas contraste-de-fase (PC) são utilizadas para análise quantitativa da estenose valvar, através da medição das velocidades máximas ao longo do ciclo cardíaco e cálculo dos gradientes transvalvares, além de quantificação de velocidade e volume ejetado na VSVE para aplicação da equação de continuidade e quantificação da AVA efetiva (34).

- As imagens de realce tardio com a utilização de contraste venoso paramagnético à base de gadolínio são capazes de detectar a presença áreas focais de fibrose miocárdica, também denominada fibrose de reposição (*replacement fibrosis*). A detecção de fibrose é uma vantagem singular da RMC, sendo ela o único método capaz de identificar, quantificar e acompanhar evolutivamente de forma não invasiva a fibrose focal, tendo apresentado excelente correlação com biópsia endomiocárdica. A presença e a extensão da fibrose de reposição vista no realce tardio são inversamente relacionadas à melhora funcional após troca valvar, sendo um preditor independente de sobrevida após alívio da estenose, tanto por via cirúrgica quanto transcateter (35-38).

- O mapeamento T1 mede diretamente o tempo de recuperação T1 do miocárdio, e é capaz de identificar fibrose intersticial que apresenta um padrão de distribuição difuso e entremeado ao tecido, que não consegue ser demonstrada pelas técnicas de realce tardio (39). A presença de fibrose intersticial resulta em

aumento da matriz de colágeno tecidual, com aumento resultante da fração de volume extracelular (ECV). As técnicas de mapeamento T1 podem ser adquiridas sem contraste, quando oferecem medidas do T1 nativo do miocárdio, ou também antes e após a administração do gadolínio para quantificação do ECV, ao se comparar o volume de distribuição do gadolínio no espaço extracelular sanguíneo (excluindo-se o hematócrito) e nos tecidos (40-42). O T1 nativo encontra-se elevado em casos de EAo grave quando comparado a controles, embora tenha se observado uma sobreposição de valores entre controles e pacientes com estenose moderada (43). Um estudo recente sugere que a fibrose intersticial é reversível após troca valvar e precede a fibrose de reposição (44). A regressão da fibrose intersticial pode ser mensurada pelo mapeamento T1 / ECV, e é acompanhada de melhora funcional, o que pode tornar a fibrose intersticial um alvo terapêutico potencial no futuro (44). Além do mais, o T1 nativo pode ajudar no diagnóstico diferencial com patologias infiltrativas, sendo muito elevado em casos de infiltração amilóide e bastante reduzido em casos de doença de Fabry e na deposição de ferro (42, 45-47).

- As técnicas de angioressonância sem ou com contraste são utilizadas para avaliar as dimensões e a anatomia da aorta, com especial interesse para a raiz aórtica em casos de valva aórtica bicúspide, ou para programação de implante percutâneo valvar aórtico (48).

Embora o arsenal técnico da RMC seja vasto, algumas limitações do método são dignas de nota, como maior custo e menor disponibilidade. Ademais, dentre

todas as técnicas de imagem descritas acima, o mapeamento de fluxo ainda aspira melhorias.

1.3 Justificativa

A sequência de mapeamento de fluxo contraste-de-fase unidirecional (1Dir PC) universalmente disponível requer que o plano de aquisição das imagens pela RMC seja posicionado exatamente perpendicular (90°) à direção do fluxo sanguíneo a ser estudado (Figura 4). Caso contrário, as medidas de velocidade tendem a ser gravemente subestimadas. Muitos estudos confirmaram que a técnica 1Dir PC tende a subestimar as velocidades aórticas em até 10% em média em relação à ETT (49-51). Adicionalmente, a técnica 1Dir PC também sofre de baixa resolução temporal (50 ms) quando comparada à ETT (2 ms). Portanto, técnicas de contraste de fase com melhor resolução temporal e também capazes de quantificar a velocidade de forma multidirecional potencialmente melhorariam a acurácia da quantificação de fluxo pela RMC, permitindo uma estimação mais acurada da gravidade da EAo. A quantificação de velocidade multidirecional tenderia a ser mais resistente a desalinhamentos entre a direção do fluxo e o plano de aquisição das imagens e seria mais apropriada para interrogação de jatos que mudam dinamicamente de direção durante o ciclo cardíaco (Figura 4). As novas sequências multidirecionais deveriam permitir a quantificação mais precisa da velocidade em comparação à sequência unidirecional, especialmente em pacientes que

apresentam jatos estenóticos excêntricos ou múltiplos, onde a interrogação do fluxo é altamente sensível ao posicionamento do plano de aquisição da imagem.

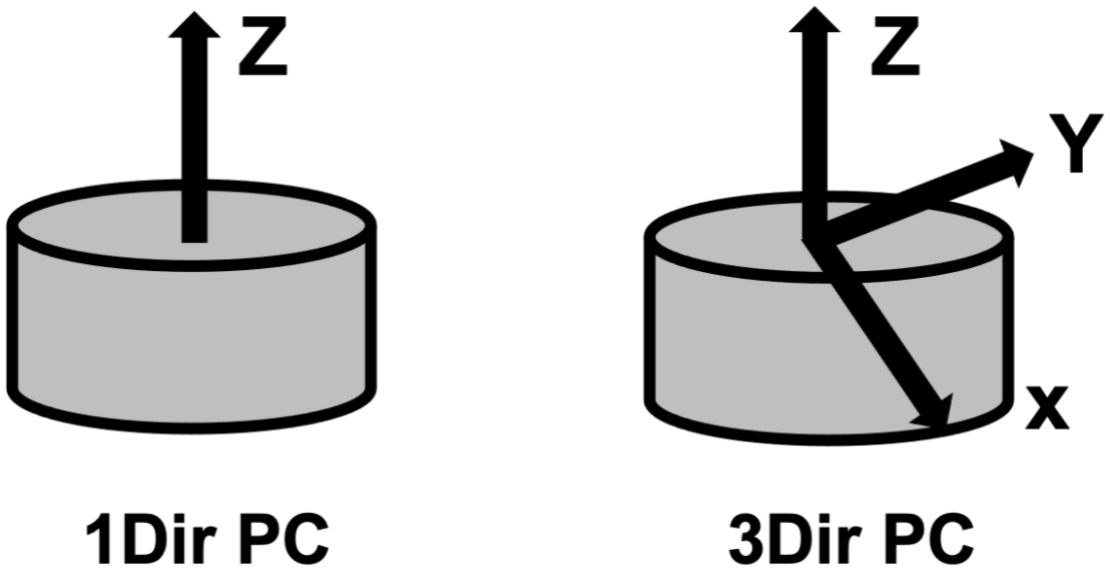


Figura 4 – Diferença entre as sequências de fluxo unidirecional (1Dir PC) e tridirecional (3Dir PC). Enquanto a sequência unidirecional quantifica somente o componente de velocidade perpendicular ao plano de aquisição, a sequência tridirecional quantifica a velocidade em três direções, compensando qualquer desalinhamento entre a direção do fluxo e o plano de aquisição da imagem. Cilindro cinza: plano de aquisição das imagens, Vetores X, Y, Z: direções de quantificação de velocidade.

De fato, técnicas de PC têm sido descritas na literatura com capacidade de aferir velocidade em múltiplas direções. Estas foram projetadas tanto para obtenção de um único plano de imagem (aquisição bidimensional ou 2D) quanto para obtenção de um volume (aquisição tridimensional ou também denominada fluxo 4D) (52-54). No entanto, estas técnicas sofrem de longos tempos de aquisição e foram

implementadas em respiração livre ou com a necessidade de longas apneias, que podem não ser factíveis para todos os pacientes. Adicionalmente, o fluxo 4D ainda requer pós-processamento intenso e laborioso com a ajuda de programas especiais, o que limita sua aplicação corriqueira na prática clínica.

Duas novas técnicas de PC 2D multidirecionais capazes de medir três componentes de velocidade diferentes simultaneamente foram desenvolvidas no laboratório de bioengenharia da *Ohio State University*. A aceleração da aquisição foi implementada por dois métodos distintos de coleta de sinais de ressonância magnética (RM) para formação das imagens: *balanced four point-encoding* com *Echo-Planar Imaging* (EPI) e *balanced four point encoding* com *Variable density Incoherent Spatiotemporal Acquisition* (VISTA), para permitir medidas multidirecionais de fluxo em uma única apneia. Adicionalmente, na técnica 3Dir PC VISTA foi ainda implantado um novo modelo de processamento e reconstrução das imagens denominado ReVeal (Reconstructing Velocity Encoded MRI with Approximate message passing aLgorithms) (55-58). As novas técnicas multidirecionais 3Dir PC EPI e 3Dir PC VISTA foram testadas em voluntários normais e os resultados preliminares mostraram que estas proveem medidas acuradas da velocidade de pico aórticas para envelopes de fluxo com velocidades baixas ou normais. No entanto, as novas técnicas não foram ainda validadas em pacientes com EAo clínica de diversos níveis de gravidade, onde as velocidades esperadas são mais elevadas. Em vista destes conhecimentos, um dos objetivos primários apresentados na presente tese foi de testar as sequências 3Dir PC EPI e 3Dir PC VISTA de forma sistemática em um grupo de pacientes com valvas aórticas

anormais com diferentes graus de estenose e comparar os resultados obtidos com os achados ecocardiográficos.

Adicionalmente, como discutido na introdução, a alteração do GLS quantificado pela ETT e do T1 nativo pela RMC são potenciais marcadores de disfunção ventricular esquerda precoce, em uma fase subclínica, e se correlacionam com a presença de fibrose miocárdica. Por conseguinte, o *strain* e o T1 nativo são potenciais ferramentas de estratificação de risco e preditores mais precoces de eventos cardiovasculares. Contudo, há uma paucidade de dados na literatura sobre a relação entre o *strain* quantificado pela RMC e desfechos clínicos. Há também pobreza de dados sobre o comportamento da função ventricular associada ao *strain* e T1 nativo em pacientes com graus variados de estenose aórtica. Portanto, o segundo objetivo primário deste estudo é de explorar as diferenças de T1 nativo e de *strain* quantificado tanto pela ETT quanto pela RMC em pacientes com diferentes graus de estenose aórtica, e de investigar o valor prognóstico destes parâmetros de imagem, correlacionando-os com desfechos clínicos.

2 - OBJETIVOS

2.1 Objetivos gerais

- Analisar a acurácia das novas técnicas multidirecionais de quantificação de fluxo pela RMC na avaliação da EAo.
- Investigar o valor prognóstico dos parâmetros da RMC e da ETT em pacientes com graus variados de EAo.

2.2 Objetivos específicos

- Determinar se as novas sequências tipo PC com maior resolução temporal e quantificação de velocidade multidirecional (3Dir PC) proveem medidas mais fidedignas de velocidade em relação à sequência de fluxo unidirecional tradicional (1Dir PC), usando como padrão-ouro a ETT (Artigo 1).
- Correlacionar medidas de *strain* pela ETT e RMC com parâmetros de função ventricular, T1 nativo do miocárdio e medidas de fluxo, e explorar se o T1 nativo e a quantificação de *strain* por ambos os métodos são capazes de predizer desfechos clínicos e pior prognóstico (Artigo 2).

3 - MÉTODOS

3.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo transversal, intervencionista, com inclusão prospectiva de pacientes com diagnóstico ou suspeita de doença valvar aórtica, referenciados aos laboratórios de ecocardiografia da *Ohio State University* (OSU). A inclusão de pacientes ocorreu entre fevereiro de 2014 e setembro de 2015. A aluna proponente desta tese foi responsável direta pelo planejamento e condução do projeto, incluindo a triagem dos pacientes, entrega do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), aquisição das imagens, processamento dos dados e análise dos resultados. Os exames ecocardiográficos foram realizados dentro da rotina assistencial dos serviços de cardiologia, sob recomendação do médico assistente. A ETT ocorreu de forma independente da participação nesse estudo. Todos os estudos ecocardiográficos realizados durante o período de inclusão nos laboratórios de imagem da OSU foram revisados e os pacientes portadores de EAo foram identificados e triados para inclusão. Os médicos dos pacientes que preencheram critérios de elegibilidade para participação no estudo receberam uma mensagem de correio eletrônico solicitando autorização para que a equipe de pesquisa contatasse os pacientes e oferecesse a participação no estudo, onde uma RMC complementar seria realizada. Uma vez autorizado pelo médico assistente, a secretária fazia o contato preliminar e agendava uma visita para orientação quanto ao estudo e entrega do termo de consentimento. Os pacientes incluídos realizaram a RMC na

mesma data do consentimento. Na Figura 5 encontra-se ilustrado o fluxograma de rastreamento, inclusão e análise do estudo.

Adicionalmente, 10 voluntários sem história prévia de doença cardiovascular ou outras comorbidades foram recrutados para a realização de uma RMC, e serviram como grupo controle para os dados de *strain* e mapa T1.

Em dezembro de 2021 foi aprovada pelo comitê de ética uma emenda ao estudo, a fim de realizar uma busca de dados de seguimento através de pesquisa eletrônica aos prontuários. Esta revisão seriada permitiu a análise de desfechos a longo prazo aqui apresentada.

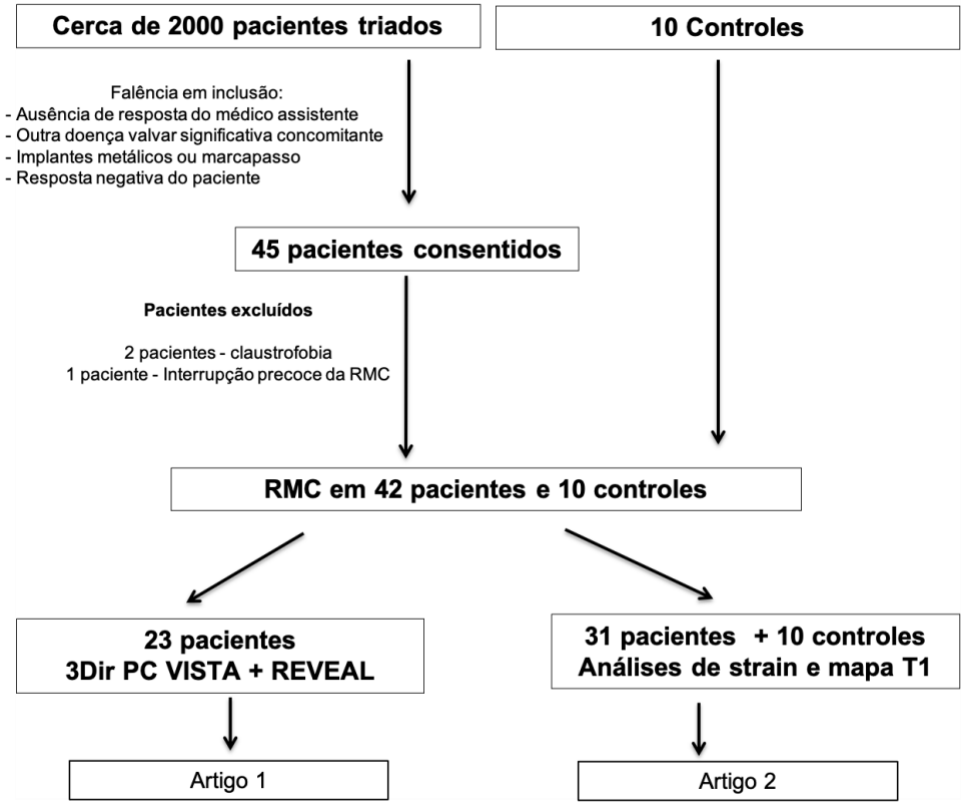


Figura 5 – Fluxograma de rastreamento, inclusão dos pacientes e análise dos dados do estudo.

3.2 Critérios de elegibilidade

3.2.1 Critérios de inclusão:

- Pacientes com 18 anos de idade ou mais;
- Diagnóstico ou suspeita de doença valvar aórtica;
- Consentimento do médico assistente por correio eletrônico para participação no estudo.

3.2.2 Critérios de exclusão:

- Fibrilação atrial não controlada;
- Outra doença valvar moderada ou grave;
- Valvas aórticas protéticas;
- Imagens ecocardiográficas de má qualidade definidas por:
  (a) incapacidade de visualizar a valva aórtica de forma adequada em pelo menos dois planos ecocardiográficos;
  (b) incapacidade de obter espectro adequado ao Doppler de fluxo contínuo em ao menos dois planos de aquisição com ambos o transdutor 2D e o cego tipo caneta;
- Contraindicações à RMC:
  - Gravidez;
  - Arritmias;

- Contraindicações à RM (ex. clipe de aneurisma cerebral, corpo estranho ferromagnético, marcapasso, claustrofobia grave);
- Obesidade mórbida impedindo a entrada do paciente no aparelho da RM.

3.3 Procedimentos do estudo

3.3.1 ETT

Pacientes agendados para um exame de ETT receberam um estudo completo como descrito previamente. Este exame foi realizado independentemente da participação no estudo, segundo recomendação do médico assistente. As imagens foram adquiridas por tecnólogos experientes certificados pelo *"The American Registry for Diagnostic Medical Sonography"*, segundo as diretrizes da Sociedade Americana de Ecocardiografia (59). Três diferentes marcas de aparelhos de ultrassonografia foram utilizadas: Philips, General Electric e Siemens.

As velocidades máximas transvalvares foram medidas através da utilização do Doppler contínuo com o cuidado de se alinhar o feixe ultrassonoro paralelo ao jato ejetivo sistólico. Foram utilizadas múltiplas janelas ecocardiográficas em busca dos maiores envelopes de Doppler espectral, inclusive por intermédio do transdutor Pedoff tipo caneta (Figura 6).

As velocidades na via de saída do VE foram interrogadas pelo Doppler pulsado. Os envelopes com as maiores velocidades foram utilizados para

quantificação da Vmax, do GM e GP, das integrais de velocidade – tempo (VTIs) e da AVA.

Os GM e GP foram quantificados através da aplicação da equação de Bernoulli simplificada ($\Delta P = 4.V^2$).

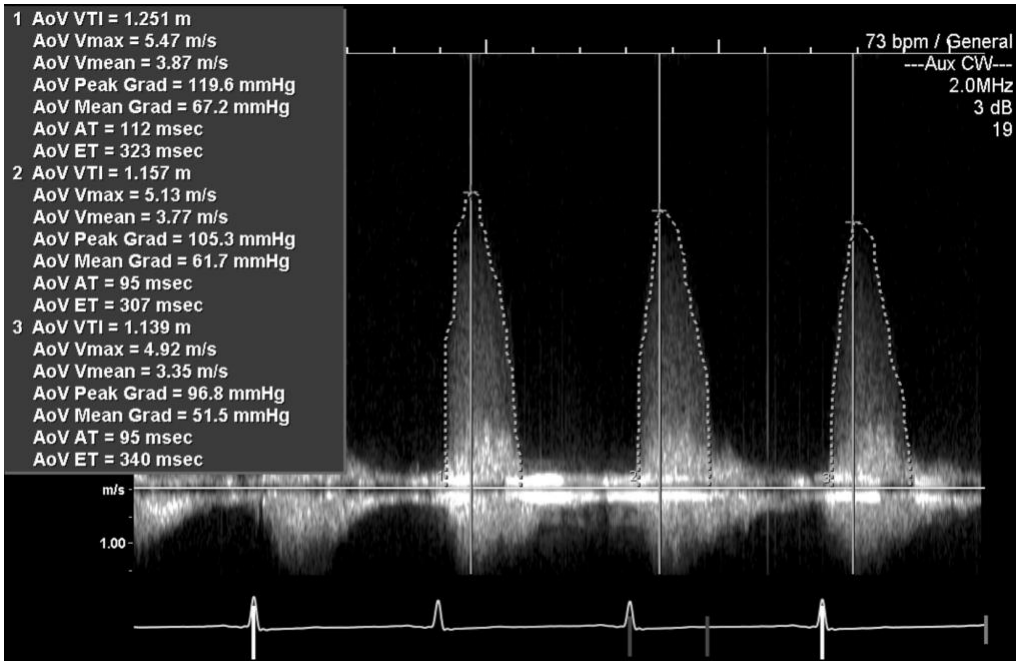


Figura 6. Exemplo de envelope de Doppler espectral em um paciente com estenose grave. AoV Vmax: velocidade máxima na valva aórtica, AoV Vmean: velocidade média, AoV Peak Grad: gradiente máximo, AoV Mean Grad: gradiente médio, VTI: integral de velocidade – tempo ou a área sob a curva de velocidade.

A AVA efetiva foi calculada baseada na equação de continuidade (AVA = Área $_{VSVE}$ * VTI $_{VSVE}$ / VTI V_{ao}), sendo a Área $_{VSVE}$ estimada indiretamente pela medida do diâmetro da VSVE.

O contorno das curvas de Doppler espectral foi realizado pelo tecnólogo no momento da aquisição das imagens, e os valores relatados clinicamente foram utilizados como referência para comparação com os dados de RMC.

A quantificação do GLS pela ETT foi realizada off-line por *speckle-tracking* 2D, através do software AutoSTRAIN (TomTec Imaging Systems, Unterschleissheim, Alemanha), por processamento automático dos eixos longitudinais 2 câmaras, 3 câmaras e 4 câmaras. A aluna proponente desta tese foi responsável pelo processamento do GLS ecocardiográfico. A qualidade do rastreamento automático dos contornos miocárdicos foi posteriormente revisada, seguida de correção manual dos contornos nos casos onde a detecção automática foi considerada insatisfatória. Os segmentos que não puderam ser rastreados adequadamente durante o ciclo cardíaco, mesmo após a correção manual, foram excluídos. Foi utilizado o modelo de 16 segmentos ventriculares para quantificação do GLS, e a média entre os segmentos foi utilizada (Figura 7).

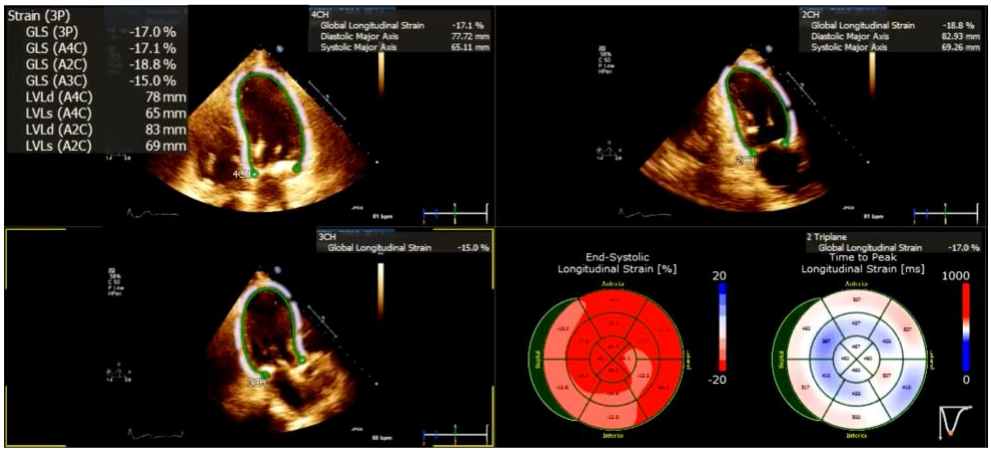


Figura 7 - Exemplo de processamento do GLS pelo ETT através do método de *speckle-tracking* em um paciente com estenose aórtica importante.

3.3.2 RMC

Os estudos de RMC foram adquiridos em um aparelho de 1,5 Tesla (Avanto, Siemens Healthineers), com a utilização de antena dedicada de 12 canais. O estudo foi composto por: (a) imagens localizadoras, (b) cine SSFP nos eixos longos e no eixo curto para quantificação da função ventricular, (c) sequências de fluxo unidirecional (1Dir PC) e tridirecionais (3Dir PC EPI e 3Dir PC VISTA) para quantificação dos parâmetros de fluxo para gradação da EAo, e (d) mapa T1 sem contraste pela técnica MOLLI (*Modified Look-Locker Inversion Recovery*) para avaliação do tempo de relaxamento T1 do miocárdio (Figura 8). O exame teve duração aproximada de 30 minutos e não foi necessário acesso venoso ou administração de contraste.

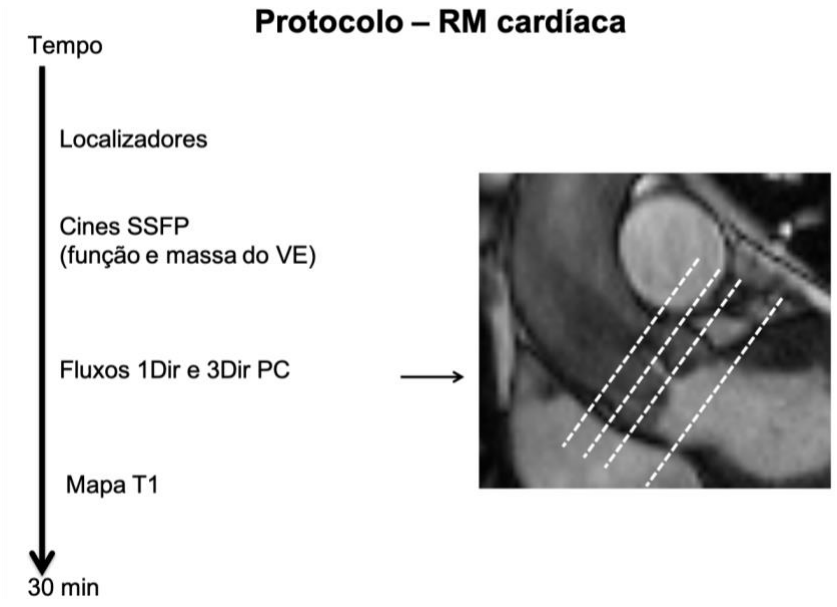


Figura 8 – Protocolo de imagem. Etapas do protocolo de RMC e posicionamento dos planos de corte para quantificação de fluxo.

As imagens tipo Cine SSFP foram adquiridas em um ou mais eixos longos longitudinais (2, 3, 4 câmaras e VSVE) e em varredura no eixo curto (EC) do VE. Os parâmetros de aquisição das imagens tipo cine foram os seguintes: resolução temporal = 53 ms, *echo time* (TE) = 1,1 ms, *flip angle* = 90°, 20 fases do ciclo cardíaco, espessura de corte = 8 mm, *gap* = 2 mm, matriz =128 x 104, e *field of view* (FOV) = 340 x 400 mm. A quantificação da função e dos volumes ventriculares pelo cine EC foi realizada através do método de Simpson em computador específico (estação de trabalho Leonardo®), com a utilização de programa dedicado (Argus, Siemens Healthcare, Erlangen, Alemanha). Também foi aferido o diâmetro da VSVE através de medida linear do limite interno do septo basal ao limite interno da valva mitral anterior na mesosístole no plano 3 câmaras. A quantificação do strain pela RMC foi quantificado pela técnica *feature-tracking* bidimensional das imagens cine SSFP, através do programa CVI 42 (version 5, Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Canadá). Os contornos endocárdicos e epicárdicos foram traçados manualmente nas imagens tele-diastólicas nos eixos longos e curto, seguido de detecção automática dos contornos para as demais fases do ciclo cardíaco. Os cortes mais basais do eixo curto que não continham 360° de cavidade ventricular circundada por músculo cardíaco, e os cortes apicais contendo apenas miocárdio, foram excluídos da análise. Em seguida, a qualidade do rastreamento automático do miocárdio foi avaliada e os contornos tele-diastólicos foram corrigidos quando necessário, e novo rastreamento para as demais fases foi repetido (Figura 9). Foram

coletados os valores sistólicos de strain longitudinal (GLS), circunferencial (GCS) e radial (GRS) globais.

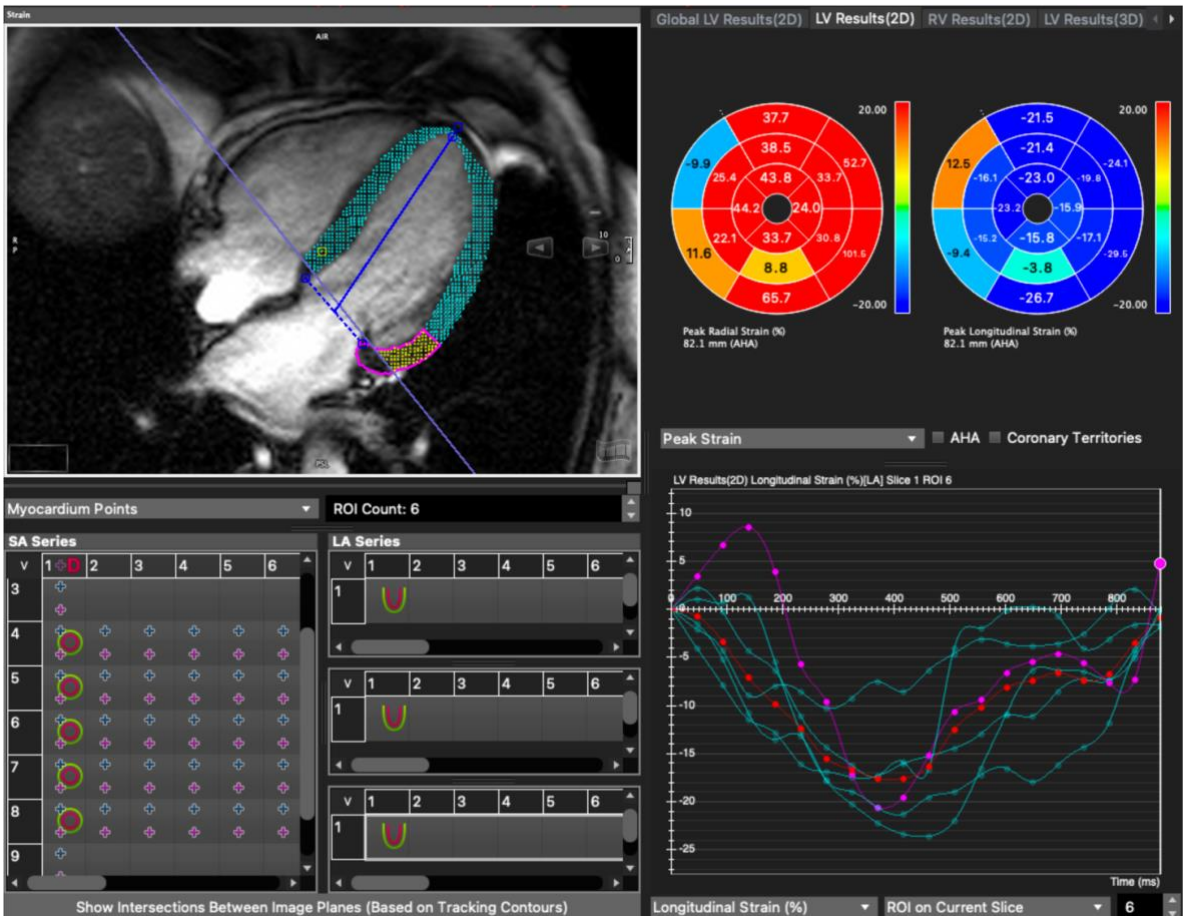


Figura 9 – Quantificação de strain pela RMC. Exemplo de processamento do tipo *feature-tracking* para quantificação dos valores sistólicos de *strain* longitudinal, radial e circunferencial globais, através das imagens tipo cine SSFP.

O mapa T1 foi adquirido em uma imagem no plano EC medioventricular, com sincronização retrospectiva ao eletrocardiograma (ECG), e padrão de amostragem 3(3)3(3)5 dos batimentos cardíacos (três imagens adquiridas em batimentos consecutivos, pausa de três batimentos, aquisição de mais três imagens e pausa

de três batimentos, e por fim cinco imagens adquiridas). Foram utilizados os seguintes parâmetros de aquisição: *Repetition time* (TR) = 2,9 ms, TE = 1,1 ms, *flip angle* = 35°, espessura de corte = 8 mm, matriz = 256 x 144, e FOV= 340 x 400 mm. Mapas T1 com correção automática de movimento foram gerados no console do aparelho e a medição do T1 nativo do miocárdio foi realizada em computador específico (estação de trabalho Leonardo®) através do desenho de uma área de interesse (ROI) respectivamente no septo interventricular (T1 septo) e ao longo de toda a circunferência miocárdica (T1 global), evitando-se respectivamente os limites internos entre o miocárdio e a cavidade ventricular, e externos entre o músculo e a gordura epicárdica (Figura 10).

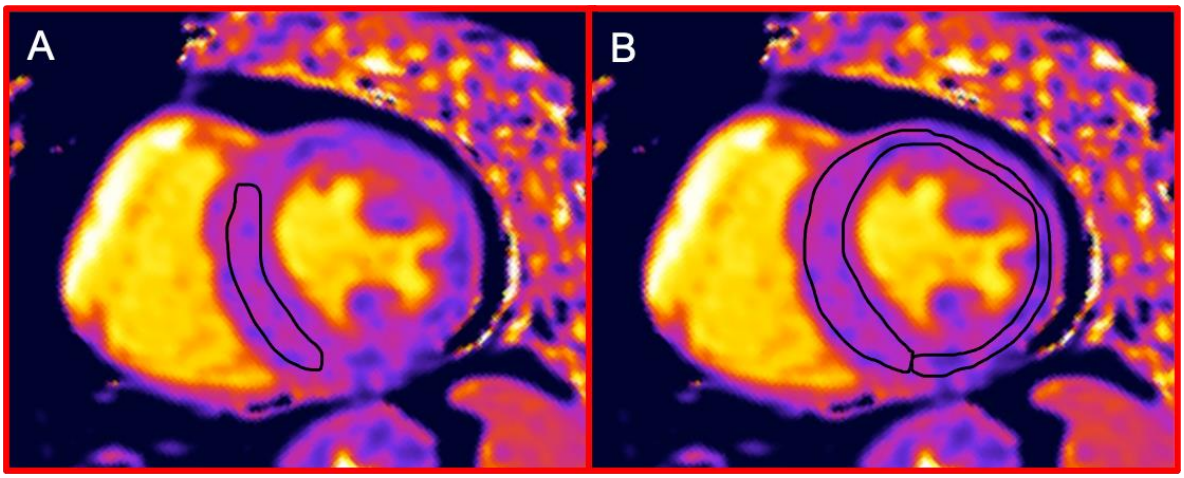


Figura 10 – Mapa T1 no eixo curto em um paciente com EAo moderada. O T1 nativo foi medido através do desenho de ROIs (linhas pretas) respectivamente no septo interventricular (A), ou em toda a circunferência miocárdica (B).

As sequências de fluxo foram adquiridas em três planos contíguos logo acima da valva aórtica. O primeiro plano de aquisição (plano 1) foi depositado no nível da ponta da valva estenótica identificada nos eixos 3 câmaras e VSVE, e foi orientado

perpendicular à raiz aórtica (Figura 8). Os demais planos (planos 2 e 3) foram depositados imediatamente acima do primeiro plano, sem espaçamento entre os mesmos. Adicionalmente, um quarto plano de aquisição foi depositado abaixo do ânulo aórtico, na VSVE. Quando artefatos de imagem tipo "*aliasing*" foram identificados (causando ambiguidade de velocidade), a aquisição foi repetida com um "*Venc*" (valor de codificação de velocidade) maior, até que o artefato fosse eliminado. Cada plano de aquisição exigiu uma apneia separada. Em seguida, o mesmo valor de codificação de velocidade foi utilizado para as aquisições com as técnicas 3Dir PC. A mesma velocidade de codificação (Venc) foi utilizada para as três direções de quantificação (X, Y e Z) para as técnicas tridirecionais, com o objetivo de atingir o menor TE possível. O Venc variou entre 150 a 500 cm/s.

Os parâmetros de aquisição das técnicas de fluxo são apresentados na Tabela 2. A aquisição 1Dir PC foi acelerada através de técnica de imagem paralela (GRAPPA) com fator de aceleração de 2. A aquisição das sequências 3Dir PC foram aceleradas respectivamente pela técnica EPI com fator de aceleração de 5 e pela técnica de *compressed sensing* tipo VISTA com fator de aceleração de 8. A resolução espacial foi cuidadosamente igualada entre as técnicas.

As imagens 1Dir PC e 3Dir PC EPI foram reconstruídas online no console do aparelho de RM e as imagens 3Dir PC VISTA foram reconstruídas offline após transferência dos dados brutos para um outro computador através da utilização do programa Matlab (The Mathworks, Natick, MA, USA). O tempo de reconstrução das imagens da sequência 3Dir PC VISTA foi de 10 a 15 minutos por plano de aquisição.

Tabela 2 - Parâmetros de aquisição de imagem para 1Dir e 3Dir PC.

Parâmetro	1Dir PC	3Dir PC EPI	3Dir PC VISTA
Resolução temporal (ms)	52,25	49,56	37,12
TE (ms)	2,3	2,75	2,77
TR (ms)	5,23	12,4	4,64
Linhas por segmento	5	5	2
Flip Angle	25°	15°	15°
Echo asymmetry	*33% before echo*	-	*33% before echo*
Bandwidth (Hz/pixel)	420	1860	558
Venc (cm/s)	150 to 500	150 to 500	150 to 500
Espessura de corte (mm)	8,0	8,0	8.0
Sincronização ao ECG	Retrospectivo	Prospectivo	Prospectivo
Matriz	144 x 192	144 x 192	128 x 160
FOV (mm)	284 x 374	284 x 374	250 x 313
Tamanho do pixel (mm x mm)	1,97 x 1,95	1,96 x 1,96	1,95 x 1,96
Fator de aceleração	GRAPPA R=2	EPI R=5	VISTA R=8
Tempo de aquisição	17s	18 s	10s

TE: *Echo time*, TR: *repetition time*, Venc: velocidade de codificação, ECG: eletrocardiograma, FOV: *Field of view*.

A segmentação dos contornos valvares foi traçada manualmente pelo programa Segment versão 2.0 R4494 *(http://segment.heiberg.se)* (60) e a análise quantitativa das imagens foi realizada através de algoritmo específico no programa Matlab (Mathworks, Natick, MA). A velocidade máxima ao longo do ciclo cardíaco foi calculada pixel por pixel usando a equação Vmax = $\sqrt{("Vx^2 + Vy^2 + Vz^2")}$. Após a aplicação de filtros (limiares de *threshold*) tipo magnitude (T=0.40) e fluxo (T=0.40) para exclusão de pixels com ruído, o pixel remanescente dentro do contorno valvar

apresentando a velocidade máxima em cada fase cardíaca foi selecionado para plotar a curva de velocidade de fluxo. A velocidade média (Vmean) foi calculada de forma semelhante à ETT, ao se computar a média das velocidades máximas identificadas em cada fase do ciclo cardíaco.

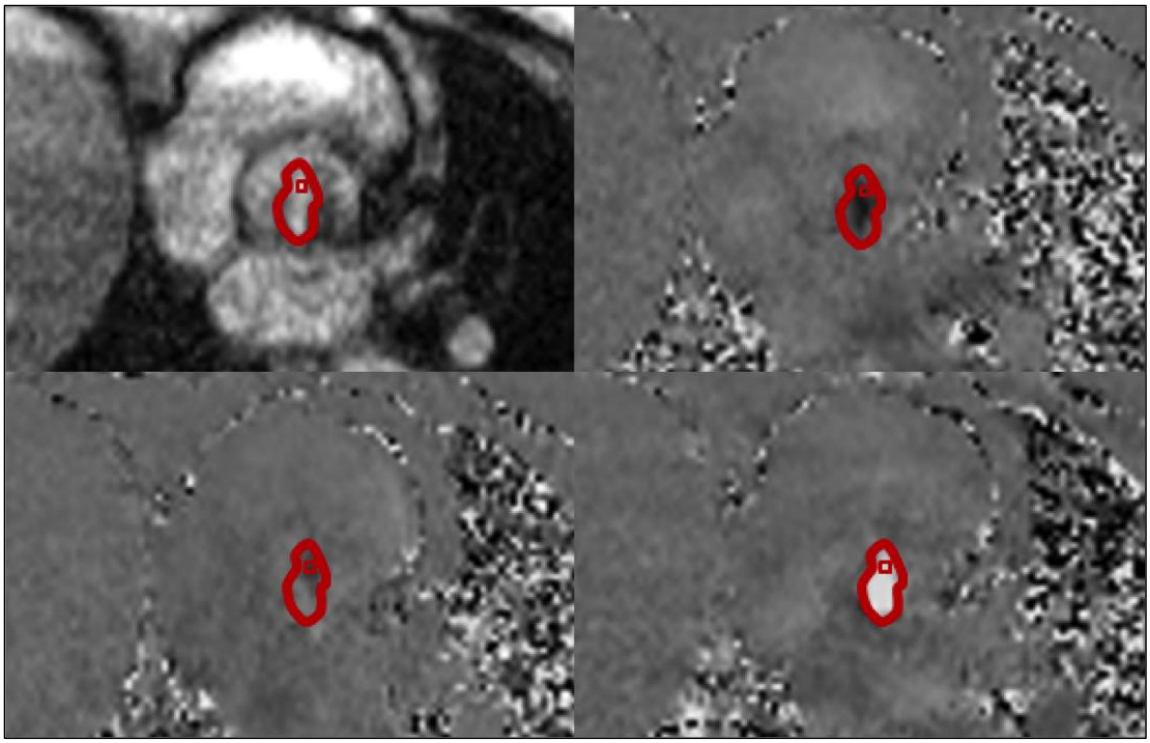


Figura 11 – Imagens de fluxo ilustrativas da técnica 3Dir PC. Os contornos valvares (em vermelho) foram traçados manualmente. O pixel contendo a velocidade máxima (pequeno quadrado) foi utilizado para plotar a curva de velocidade.

Os gradientes (GP e GM) foram computados através da fórmula de Bernoulli simplificada, do mesmo modo que para a ETT. Os VTIs foram também calculados pela área sob a curva dos fluxos derivados da RMC. O SV foi calculado para ambos os componentes transversos das técnicas 1Dir and 3Dir PC usando a equação SV=∫1(Vmean∗Área)dt. Os parâmetros de fluxo foram calculados para as técnicas

1Dir PC e 3Dir PC para cada plano valvar adquirido. O plano valvar apresentando a velocidade de ejeção mais elevada foi selecionado para comparação aos resultados da ETT. As estimativas de AVA pela RMC foram realizadas de duas formas distintas: AVA_{Cine} e AVA_{Fluxo}, através dos dados de VTI dos planos aórticos que apresentaram as maiores velocidades de ejeção para cada técnica de PC, como previamente descrito (49). AVA_{Cine} utilizou o SV calculado pela técnica cine (AVA_{Cine}= Cine SV/ PC VTI_{AV}), enquanto o AVA_{Fluxo} (AVA_{Fluxo}= PC SV/ PC VTI_{AV}) foi quantificado para as respectivas técnicas de PC no mesmo plano de corte onde a maior velocidade ejetiva foi encontrada.

3.4 Cálculo amostral

O cálculo de tamanho amostral foi realizado com base em publicação onde foi comparada a velocidade máxima quantificada pela RMC em relação à ETT em pacientes com EAo, utilizando-se a sequência tipo contraste de fase 1Dir PC tradicional (49). Naquele estudo, a diferença de velocidade máxima entre as duas modalidades foi de 0,39 m/s e o coeficiente de correlação entre a ETT e a 1Dir PC foi de 0,75. Inicialmente, o cálculo amostral foi baseado na diferença de velocidade máxima conforme observado acima. No entanto, o cálculo amostral foi recentemente atualizado para levar em consideração um coeficiente de correlação arbitrário de 0,89 com a nova técnica multidirecional, uma vez que este parâmetro é mais fidedigno para a pergunta do estudo. Com um nível de significância de 0,05 e poder de 80%, nosso tamanho amostral estimado foi de 42 pacientes. Foi

permitida a inclusão de mais pacientes caso algum apresentasse claustrofobia ou fosse incapaz de completar o exame.

3.5. Análise Estatística

As análises estatísticas foram realizadas com os programas IBM SPSS Statistics 20 para Windows (SPSS, Inc. Chicago, Il) e Medcalc Statistical Software ® versões 14.8.1 e 20.027 (Medcalc Software, Ostend, Belgium). As variáveis contínuas tiveram a normalidade de distribuição avaliada pelo teste Kolmogorov-Smirnov e foram expressas como média ± desvio padrão (DP). Variáveis categóricas são representadas como frequência (n) e porcentagem da amostra. Comparações de variáveis contínuas entre as modalidades foram realizadas usando o teste t de Student. Os coeficientes de correlação entre os parâmetros de RMC e ETT foram descritos, a depender da relação encontrada ser linear (Pearson) ou monotônica (Spearman). Gráficos de dispersão e Bland-Altman foram gerados. As medidas de desempenho diagnóstico (sensibilidade, especificidade e acurácia) para as técnicas de fluxo foram calculadas através de dicotomização dos casos em EAo leve (Vmax < 3 m/s) e EAo moderada ou grave (Vmax ≥ 3 m/s), considerando-se a ETT como padrão-ouro. Diferenças entre controles e grupos de pacientes foram avaliadas pelo teste t não pareado. A análise de variância (ANOVA) unidirecional com testes de Bonferoni (post-hoc) foram utilizadas para comparações entre três ou mais grupos (controles e EAo leve, moderada e importante). A sobrevida foi estimada usando-se o método de Kaplan-Meier. O tempo de sobrevida global (SG) foi definido como o tempo entre a data do consentimento do paciente e

a morte, enquanto a sobrevida livre de eventos (SLE) foi definida como o tempo entre o consentimento e morte ou troca valvar aórtica, o que acontecer primeiro. Análise univariada para SG e SLE foi realizada usando o método de log-rank para variáveis categóricas e o modelo de dano proporcional de Cox para variáveis contínuas. Análise multivariada de Cox foi feita para avaliar a relação de T1 Nativo, ETT GLS e desfechos clínicos, ajustada para variáveis de base como idade, IMC, e FEVE avaliada pela RMC. Para melhor ilustrar o valor prognóstico do T1 nativo, variáveis categóricas definidas como respectivamente baixa (abaixo da mediana) e alta (acima ou igual a mediana) foram criadas para gerar uma curva de sobrevida. Valores de probabilidade < 0,05 foram utilizados para indicar significância em todas as análises.

3.6. Aspectos Éticos

Este projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética da OSU. Um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi obtido de cada paciente antes da realização da RMC. Foram previstos mecanismos de proteção aos dados individuais dos pacientes envolvidos, incluindo a de-identificação dos dados e manutenção das planilhas de dados com proteção criptográfica. Houve também a aprovação deste estudo pelo comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (n° de registro online 15783) e o TCLE dispensado uma vez que não houve inclusão de novos pacientes além dos já incluídos na OSU.

3.7. Colaboração e Financiamento

Este estudo foi financiado pelo *The National Institute of Biomedial Imaging and Bioengineerging of the National Institutes of Health* através do protocolo R21EB021655 e pela The Robert F. Wolfe and Edgar T. Wolfe Foundation. O estudo também contou com a colaboração da Siemens Healthineers.

4 - RESULTADOS

4.1. Características da coorte

Quarenta e cinco pacientes e 10 controles foram consentidos no estudo, sendo 62% dos pacientes e 70% dos controles do sexo masculino. A média de idade dos controles (31 ± 9,8 anos) foi significativamente menor em relação à média de idade dos pacientes (67 ± 10,5 anos), $p < 0,0001$. As comorbidades mais frequentemente encontradas foram hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e doença arterial coronária. Três pacientes consentidos apresentaram FEVE < 50%. Destes três, um deles apresentava infarto prévio, outro apresentava distúrbio de condução (bloqueio de ramo esquerdo) e o último cardiopatia congênita corrigida na infância. A morfologia valvar mais frequentemente encontrada foi tricúspide. Apenas 8 pacientes consentidos apresentaram valva aórtica bicúspide. Cinquenta e oito por cento da coorte apresentou regurgitação aórtica leve associada. O tempo decorrido entre a ETT e a RMC foi em média de 32 dias. Vinte e dois por cento dos pacientes apresentou sintomas que foram considerados como sendo possivelmente relacionados à EAo. As características da coorte completa e das sub-coortes utilizadas nas publicações estão indicadas na Tabela 3.

Tabela 3- Características da coorte

	Voluntários (n=10)	Coorte completa (n=45)	Coorte Strain (n=31)	Coorte 3Dir PC-Vista (n=23)
Idade média ± DP (anos)	31 ± 9.8	67 ± 11.7	68 ± 10.5	67 ± 11.7
Sexo – masculino, n (%)	7 (70%)	28 (62%)	17 (55%)	13 (56%)
IMC ± DP (m²)	29 ± 11	32 ± 8	33 ± 7	32 ± 10
HAS, n (%)	-	40 (89%)	29 (93%)	21 (91%)
Diabetes, n (%)	-	14 (31%)	8 (26%)	5 (22%)
Dislipidemia, n (%)	-	34 (76%)	23 (74%)	18 (83%)
DAC documentada	-	14 (31%)	7 (23%)	9 (39%)
FA controlada, n (%)	-	4 (9%)	4 (13%)	4 (17%)
Sintomas	-	10 (22%)	7 (23%)	8 (35%)
Medicações em uso				
Diuréticos	-	19 (24%)	11 (35%)	11 (48%)
Beta-bloqueadores	-	26 (58%)	17 (55%)	13 (56%)
Inibidores de ECA	-	19 (42%)	12 (32%)	8 (35%)
Bloq. angiotensina II	-	8 (18%)	6 (19%)	6 (26%)
Bloq. de canais de cálcio	-	15 (33%)	11(35%)	9 (39%)
Tabagismo	-	20 (44%)	13 (9%)	15 (65%)
Parâmetros da ETT				
Valva Tricúspide, n (%)	-	38 (84%)	24 (77%)	19 (83%)
Valva Bicúspide, n (%)	-	8 (18%)	7 (23%)	4 (17%)
FEVE, %	-	59 ± 0,1	61 ± 0,1	59% ± 0,1
FEVE ≤ 50%, n (%)	-	3 (7%)	0 (0%)	2 (0,1%)
Gravidade da EAo	-			
Esclerose valvar	-	3 (7%)	1 (3%)	3 (13%)
Leve, n (%)	-	16 (35%)	11 (35%)	3 (30%)
Moderada, n (%)	-	19 (42%)	12 (39%)	9 (39%)
Importante, n (%)	-	7 (16%)	7 (23%)	4 (17%)
Regurgitação aórtica		26 (58%)	20 (65%)	12 (52%)
Vmax (m/s)	-	3,08 ± 0,8	3,25 ± 0,7	3,03 ± 0,8
GM (mmHg)	-	23 ± 12	26 ± 13	23 ± 13
AVA (m²)	-	1,2 ± 0,4	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,3

IMC: índice de massa corporal, DP: desvio padrão, HAS: hipertensão arterial sistêmica, DAC: doença arterial coronária, FA: fibrilação atrial, ECA: enzima conversora da angiotensina, ETT: ecocardiografia transtorácica, EAo: estenose aórtica, FEVE: fração de ejeção do VE, Vmax: velocidade máxima, GM: gradiente médio, AVA: área valvar aórtica.

Dos 45 pacientes, dois não realizaram a RMC devido a claustrofobia e um paciente solicitou interrupção precoce do exame. Estes 3 pacientes foram excluídos das análises subsequentes. Quarenta e dois pacientes foram estudados com a técnica 3Dir PC EPI e 23 pacientes também tiveram imagens de fluxo obtidas através da técnica 3Dir PC VISTA (Figura 5).

Vinte e três pacientes da sub-coorte onde a técnica 3Dir PC VISTA + REVEAL foi obtida foram incluídos nas análises que envolveram quantificação de fluxo na RMC e na publicação envolvendo esta técnica (Artigo 1). Dados de dois pacientes não foram incluídos na comparação entre a ETT e as técnicas de fluxo devido a presença de *aliasing* importante nas imagens adquiridas pela técnica 3Dir PC VISTA. Um dos pacientes excluídos era portador de EAo leve e outro de EAo importante. Adicionalmente, 3 pacientes foram excluídos de análises de parâmetros específicos: um foi excluído da quantificação de SV devido a interrupção precoce do exame e ausência de aquisição de imagens cine, e outros dois das análises de AVA respectivamente por aceleração significativa de fluxo sub-valvar e por sobrestimação do diâmetro da VSVE que levaram a computação incorreta da AVA pela ETT.

Todas as variáveis apresentaram distribuição normal pelo teste Kolmogorov-Smirnov.

As imagens adquiridas pelo método 3Dir PC EPI exibiram artefatos relacionados à aceleração de fluxo por EPI, potencialmente limitantes para sua implementação na prática clínica. As correlações de Pearson entre a ETT e 3Dir PC EPI foram de respectivamente 0,78 para a Vmax, 0,70 para a Vmean, 0,67 para o

GM, 0,72 para o GP, 0,66 para o SV, e 0,63 para o VTI (dados não publicados). Todas as correlações entre a ETT e 3Dir PC EPI apresentaram significância estatística (p<0,001).

Para as análises de *strain*, mapa T1 e desfecho clínico (Artigo 2), 11 pacientes foram excluídos pelas seguintes razões: (a) um exame de RMC foi interrompido prematuramente, e imagens tipo cine SSFP e mapa T1 não foram adquiridas, (b) um paciente foi diagnosticado com doença de Fabry pelo mapa T1 realizado neste estudo. Os demais pacientes foram excluídos por apresentarem comorbidades que afetariam o *strain* global, a saber: (c) seis pacientes devido a infarto prévio e presença de alterações regionais de contratilidade nas imagens tipo cine, (d) um por apresentar cardiopatia congênita, (e) e dois por apresentarem distúrbio de condução e alteração do movimento do septo interventricular. Para as análises que incluíram quantificação de fluxo pela RMC deste sub-grupo, os dados de fluxo da técnica 3Dir PC EPI foram utilizados em 14 pacientes onde a técnica 3Dir PC VISTA + REVEAL não estava disponível. Nos 17 pacientes restantes, as medidas de fluxo pela técnica 3Dir PC VISTA + REVEAL foram utilizadas.

4.2. Comparações entre a RMC e a ETT – Análises de fluxo – Artigo 1

Foram observadas correlações fortes (>0,70) entre a ETT e ambas as técnicas de fluxo 1Dir PC e 3Dir PC VISTA para os parâmetros de fluxo, enquanto correlações moderadas (0,61 > r < 0,66) foram encontradas para as estimativas da AVA. No entanto, uma melhoria relevante foi observada para as correlações entre

a ETT e 3Dir PC VISTA. O resumo das comparações das técnicas de RMC em relação à ETT é demonstrado na Tabela 4. Os coeficientes de Pearson variaram de 0,61 a 0,81 para as comparações entre a ETT e 1Dir PC, e de 0,61 a 0,87 para a comparação entre a ETT e 3Dir PC VISTA.

Tabela 4- Comparação dos parâmetros diagnósticos derivados das técnicas 1Dir e 3Dir PC VISTA em relação à ETT.

	1Dir PC x ETT			**3Dir PC VISTA x ETT**			**Comparações de r**
	r	**p-valor**	**Erro ± DP**	**r**	**p-valor**	**Erro ± DP**	**p-valor**
Vmean	0,77	<0,0001	-0,5 ± 0,4 m/s	0,80	<0,0001	-0,2 ± 0,4 m/s	0,6541
Vmax	0,81	<0,0001	-0,2 ± 0,5 m/s	0,87	<0,0001	0,2 ± 0,4 m/s	0,5117
GM	0,79	<0,0001	-9,5 ± 9,3 mmHg	0,83	<0,0001	-2,9 ± 7,6 mmHg	0,7555
GP	0,78	<0,0001	-5,5 ± 13,3 mmHg	0,87	<0,0001	4,1 ± 11,2 mmHg	0,4270
VTI	0,72	0,0003	-3,9 ± 16,3 cm	0,80	<0,0001	1,6 ± 14,6 cm	0,5631
SV*	0,75	0,0001	9,7 mL ± 17,8 mL	0,81	<0,0001	-7,4 mL ± 13,3 ml	0,6749
AVA_{Cine}	0,61	0,0056	0,31 ± 0,37 cm^2	0,61	0,0057	0,22 ± 0,33 cm^2	0,9939
AVA_{Fluxo}	0,64	0,0030	0,43 ± 0,32 cm^2	0,66	0,0023	0,09 ± 0,30 cm^2	0,9427

r : coeficiente de correlação de Pearson, intervalo de confiança de 95% para o r; DP: desvio padrão; Vmean : velocidade média; Vmax: Velocidade máxima; GM: gradiente médio; GP: gradiente máximo; VTI: integral velocidade-tempo; SV: volume ejetado, AVACine = SV cine / VTI PC, AVAFluxo = SV PC / VTI PC. * SV obtidos pelas técnicas PC foram comparados ao SV quantificado pelas imagens Cine.

A Vmax foi maior no plano 2 para ambas as técnicas 1Dir e 3Dir PC VISTA. O plano 1 apresentou a Vmax maior em 24% dos pacientes e o plano 2 em 57% dos pacientes para técnica 1Dir PC, e respectivamente 29% e 62% para 3Dir PC VISTA. Em 57% dos pacientes foi observada discrepância entre os planos com as maiores Vmax entre as duas técnicas. Este achado pode ser explicado por diferenças de

profundidade de apneia e por discretas variações fisiológicas entre batimentos cardíacos. Foram encontradas excelentes correlações de Vmax e Vmean entre a ETT e a RMC, sendo as correlações um pouco maiores para a técnica 3Dir PC. As correlações encontradas para Vmax e Vmean foram respectivamente 0,81 e 0,77 para 1Dir PC, e 0,80 e 0,87 para 3Dir PC VISTA (Tabela 4). A Vmax encontrada foi em média 2,8 m/s para 1Dir PC, 3,2 m/s para 3Dir PC VISTA, e 3,0 m/s para a ETT. Portanto, 1Dir PC tendeu a subestimar a Vmax, enquanto 3Dir PC mediu Vmax mais altas do que a ETT. A diferença foi de -0,18 m/s para 1Dir PC e +0,17 m/s para 3Dir PC VISTA (Figura 12A). Com o objetivo de investigar através de um controle interno o impacto de possíveis desalinhamentos da aquisição com a aferição da velocidade, foi realizada uma sub-análise comparando as velocidades estimadas somente pelo eixo perpendicular (eixo z), com aquelas adquiridas através da quantificação pelos três eixos (X,Y, e Z) da técnica 3Dir PC. Foi observada uma diferença de +0,03 m/s entre a velocidade no eixo z e a quantificada pelos três eixos. Embora esta diferença tenha sido pequena, atingiu significância estatística (p=0,0139). Já com relação à Vmean, houve discreta subestimação da mesma por ambas as técnicas de fluxo, embora ela tenha sido menor para a técnica tridirecional. O erro foi de -0.50 m/s para 1Dir PC e -0.23 m/s para 3Dir PC VISTA (Figura 12B). No entanto, a subestimação dos dois parâmetros (Vmax e Vmean) ocorreu em casos de EAo mais graves, onde velocidades mais altas foram encontradas. Isto pode ser observado pela separação das linhas de tendência e igualdade nos extremos direitos dos gráficos de dispersão na Figura 12.

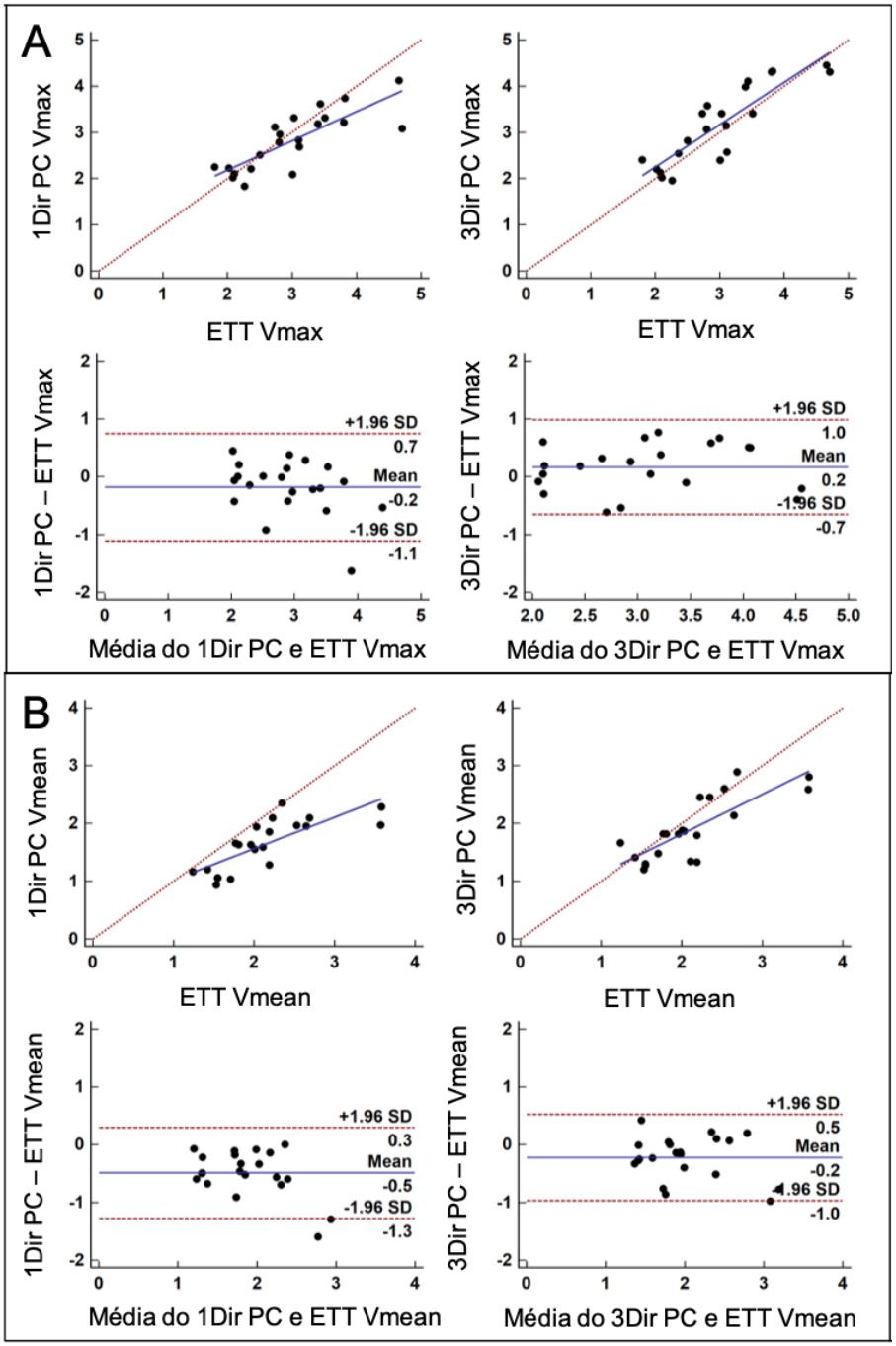


Figura 12 – Gráficos de dispersão e Bland-Altman para comparação das velocidades máximas (A) e médias (B) entre a ETT, 1Dir e 3Dir-PC. Note a subestimação de velocidades em casos de EAo moderada/grave, com exceção da Vmax para 3Dir PC. 1Dir PC: contraste-de-fase unidirecional, 3Dir PC: contraste-de-fase tridirecional, ETT: ecocardiografia transtorácica, Vmax: velocidade máxima, Vmean: velocidade média.

Resultados semelhantes às comparações de velocidades foram encontrados para os gradientes máximos e médios (Figura 13). As correlações dos gradientes médios aumentaram de 0,79 (ETT x 1Dir PC) para 0,83 (ETT x 3Dir PC VISTA), enquanto para os gradientes máximos aumentaram de 0,78 (ETT x 1Dir-PC) para 0,87 (ETT x 3Dir PC VISTA). Novamente, os casos de estenose com velocidades mais altas foram os principais responsáveis pela subestimação. Contudo, os resultados para a técnica 3Dir PC alcançaram uma diferença média próxima a zero e limites de concordância mais estreitos, como demonstrado nos gráficos de Bland-Altman da Figura 13.

Foram observadas correlação fortemente positivas entre os VTIs derivados das técnicas de fluxo em relação aos VTIs quantificados pela ETT, sendo respectivamente r= 0,72 (p=0,003) entre a ETT e 1Dir PC, e r=0,80 (p<0,001) entre a ETT e 3Dir PC VISTA. Porém, os limites de concordância encontrados ainda foram grandes (± 16.3cm para 1Dir PC e ± 14.6 cm para 3Dir PC VISTA) (Figura 14A).

Os volumes ejetados quantificados pelas técnicas de fluxo foram comparados com os volumes ejetados adquiridos pela técnica cine da RM, que é o padrão ouro para quantificação de volumes. Apesar das boas correlações encontradas (0,75 para 1Dir PC e 0,81 para 3Dir PC Vista), houve erro sistemático positivo (+9,7 ml) na comparação entre cine e 1Dir PC, e erro sistemático negativo (-7,4 ml) na comparação entre cine e 3Dir PC (Figura 14B).

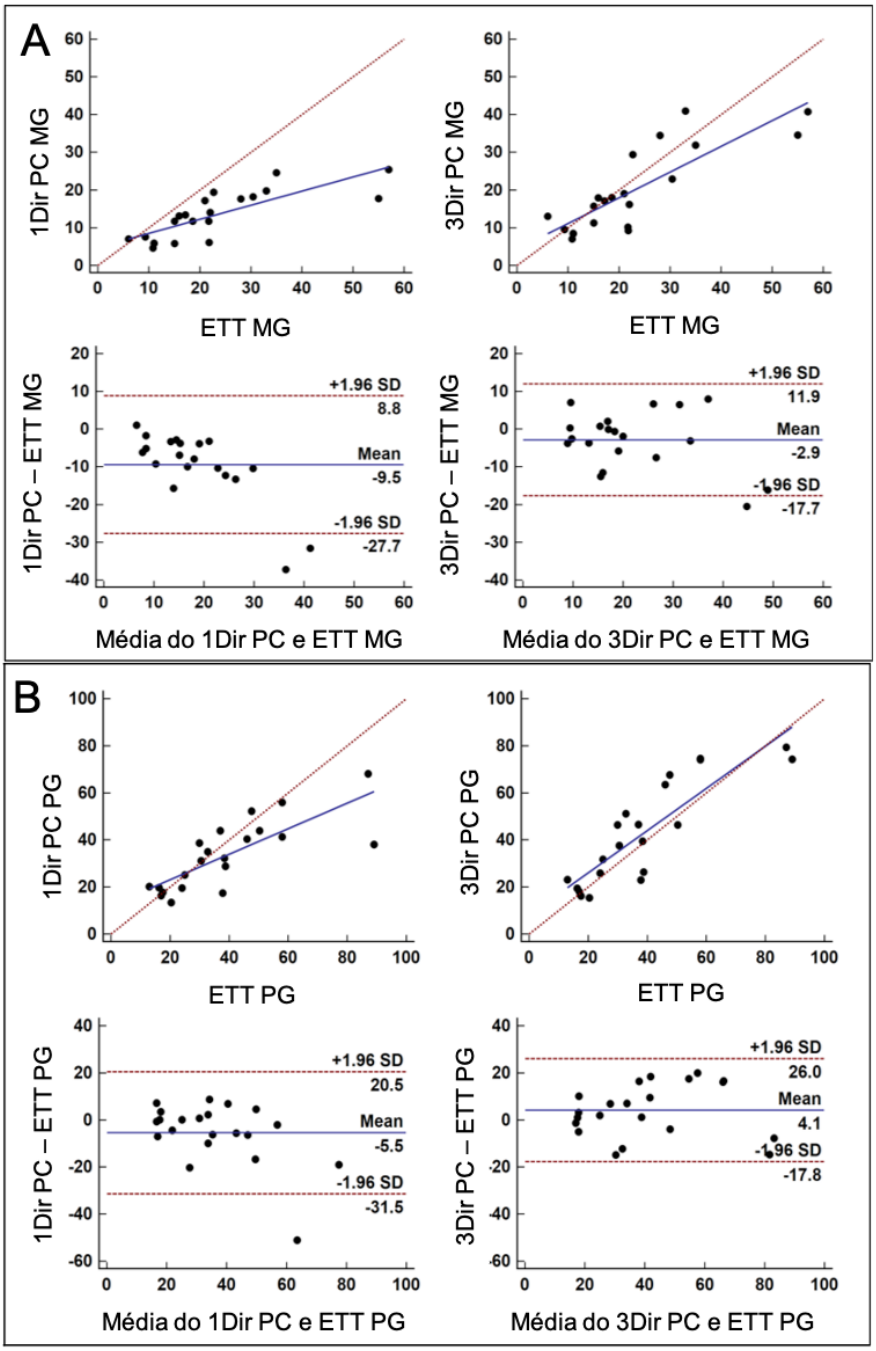


Figura 13 – Gráficos de dispersão e Bland-Altman para comparação dos gradientes médios (A) e máximos (B) entre a ETT, 1Dir e 3Dir-PC. O gradiente máximo para a técnica 3Dir PC exibiu a maior aproximação entre a linha de tendência e a de igualdade. 1Dir PC: técnica contraste-de-fase unidirecional, 3Dir PC: técnica contraste-de-fase tridirecional, ETT: ecocardiografia transtorácica, MG: gradiente médio, PG: gradiente de pico.

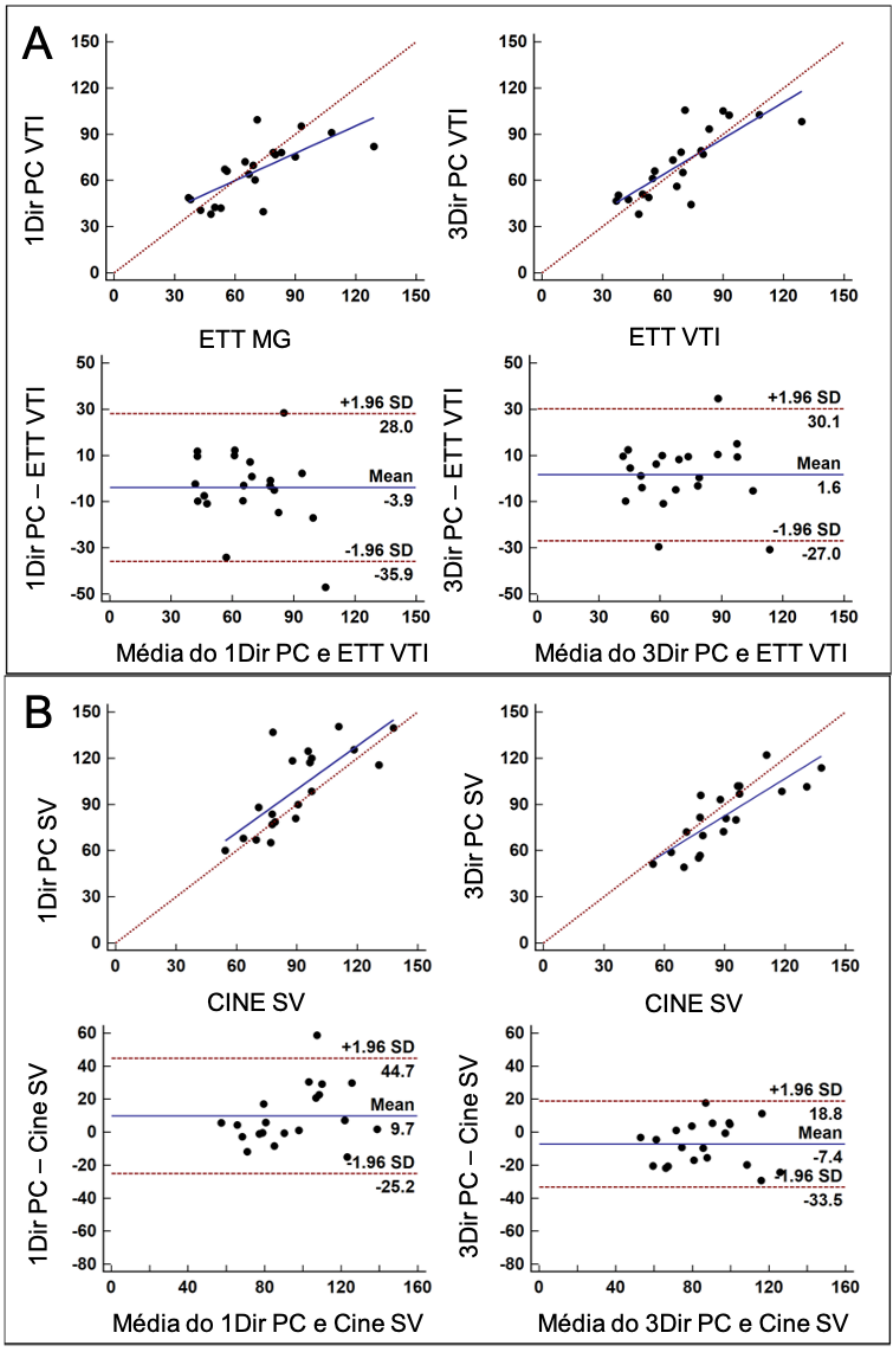


Figura 14 – Gráficos de dispersão e Bland-Altman para comparação (A) dos VTIs entre a ETT, 1Dir e 3Dir-PC, e (B) de SV pelas técnicas de fluxo e pela cine-RM. 1Dir PC: técnica contraste-de-fase unidirecional, 3Dir PC: técnica contraste-de-fase tridirecional, ETT: ecocardiografia transtorácica VTI: integral velocidade-tempo, SV: volume ejetado.

Correlações apenas moderadas foram encontradas para as AVAs derivadas da ETT e da RMC, e variaram entre 0,61 e 0,66. Todos os métodos da RMC superestimaram a AVA em relação à ETT (Figura 15). O menor erro (+ 0.09 cm^2) foi encontrado para AVA_{fluxo} estimada pela 3Dir PC, em função da subestimação do SV por esta técnica.

Realizamos uma sub-análise somente com os pacientes portadores de EAo moderada e grave e encontramos uma queda nos coeficientes de correlação para ambas as técnicas de RMC, sendo a queda mais pronunciada para as correlações entre a ETT e 1Dir PC (Tabelas 4 e 5). Os coeficientes de correlação de Pearson entre a ETT e 1Dir PC nesta sub-análise variaram entre 0,63 e 0,71, enquanto que para a comparação entre a ETT e 3Dir PC eles variaram entre 0,69 a 0,83 (Tabela 5). O coeficiente de correlação de Pearson caiu de 0,81 para 0,70 para a Vmax entre a ETT e 1Dir PC, e de 0,87 para 0,83 para a Vmax entre a ETT e 3Dir PC VISTA, enquanto para o GM as correlações caíram de 0,79 para 0,71 entre a ETT e 1Dir PC e de 0,83 para 0,79 entre a ETT e 3Dir PC Vista. De forma geral, melhores correlações foram encontradas entre a ETT e a técnica 3Dir PC também neste sub-grupo de pacientes. No entanto, a comparação entre os coeficientes de Pearson encontrados entre as duas modalidades não atingiu significância estatística ($p>0,05$) - vide colunas de comparações de r (Tabelas 4, 5).

Correlações entre os diâmetros e as respectivas áreas derivadas da VSVE por ambas ETT e RMC foram exploradas. Observaram-se correlações apenas moderadas em ambas as comparações, com $r=0,44$, $p=0,004$ para a medida dos

diâmetros, e r=0,55, p<0,0001 para as respectivas áreas, ao se considerar a geometria da VSVE como circular.

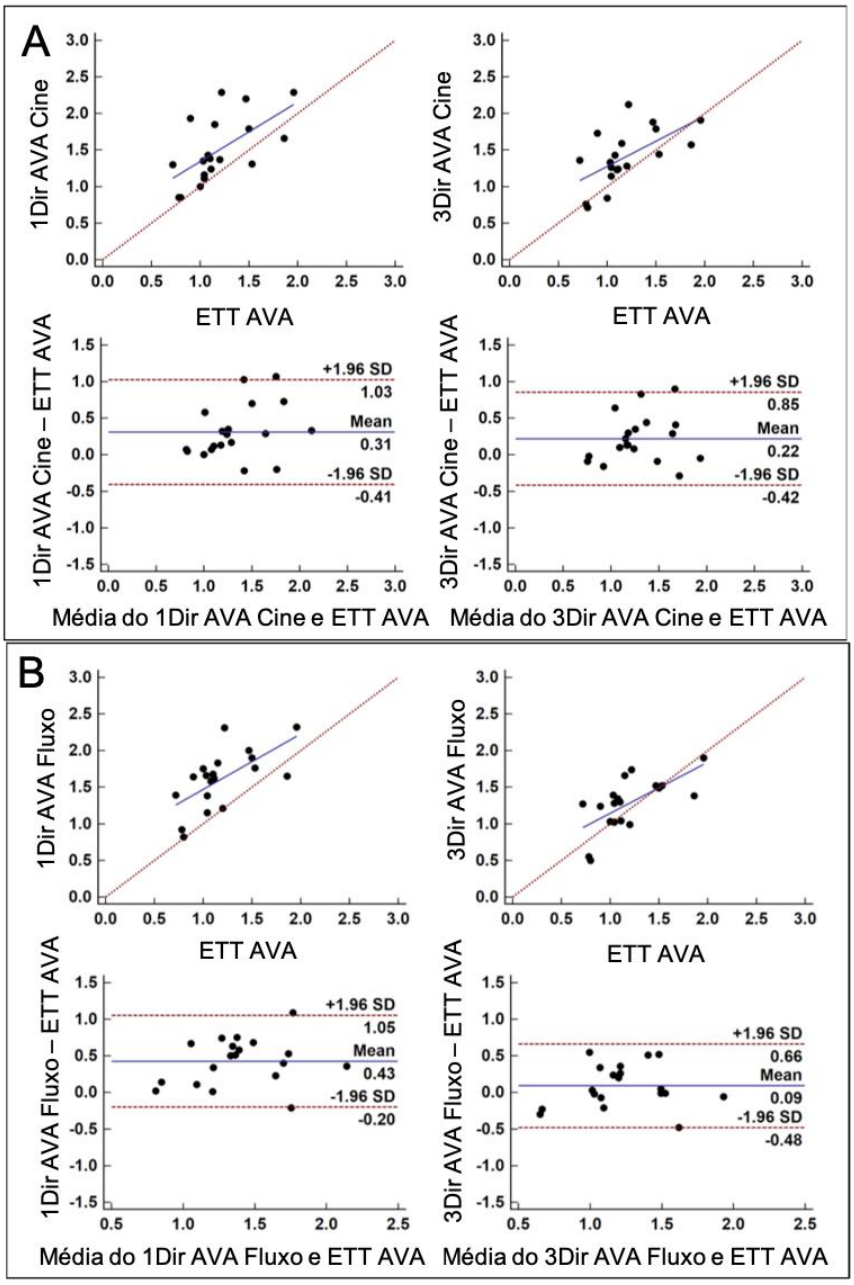


Figura 15 – Gráficos de dispersão e Bland-Altman para comparação da AVA entre a ETT e as técnicas de fluxo. 1Dir PC: técnica contraste-de-fase unidirecional, 3Dir PC: técnica contraste-de-fase tridirecional, AVA: área de abertura valvar aórtica, ETT: ecocardiografia transtorácica.

Tabela 5 - Sub-análise em pacientes com EAo moderada e grave.

	1Dir PC x ETT			3Dir PC VISTA x ETT			Comparações de r
	r	**p-valor**	**Erro ± DP**	**r**	**p-valor**	**Erro ± DP**	**p-valor**
Vmean	0,63	0,0276	-0,6 ± 0,5 m/s	0,76	0,0040	-0,3 ± 0,4 m/s	0,5852
Vmax	0,70	0,0107	-0,4 ± 0,5 m/s	0,83	0,0009	0,2 ± 0,4 m/s	0,5229
GM	0,71	0,0093	-13,5 ± 10,5 mmHg	0,79	0,0022	-4,6 ± 8,6 mmHg	0,7048
GP	0,68	0,0151	-10,2 ± 15,4 mmHg	0,82	0,0011	3,9 ± 12,3 mmHg	0,4843
VTI	0,69	0,0128	-10,3 ± 16,0 cm	0,76	0,0045	-1,3 ± 15,0 cm	0,7726
SV*	0,64	0,0250	10,8 ± 21,7 mL	0,77	0,0037	-10,0 ± 15,7 mL	0,5958
AVA_{Cine}	0,70	0,0171	0,36 ± 0,39 m^2	0,69	0,0184	0,23 ± 0,35 m^2	0,9831
AVA_{Fluxo}	0,68	0,0216	0,46 ± 0,35 m^2	0,73	0,0099	0,06 ± 0,27 m^2	0,8197

r : coeficiente de correlação de Pearson, DP: desvio padrão; Vmean: velocidade média; Vmax: velocidade máxima; GM: gradiente médio; GP: gradiente máximo; VTI: integral velocidade-tempo; SV: volume ejetado, AVACine = SV cine / VTI PC, AVAFluxo = SVPC / VTI PC. * SV obtidos pelas técnicas PC foram comparados ao SV quantificado pelas imagens Cine.

4.3 Desempenho diagnóstico das técnicas de quantificação de fluxo da RMC.

A sensibilidade, especificidade e acurácia da técnica 1Dir PC para o diagnóstico de EAo moderada ou grave pelo parâmetro da Vmax foi de respectivamente 75,0%, 78,9% e 76,9%. Já a técnica 3Dir PC EPI apresentou sensibilidade, especificidade e acurácia de 85,0%, 73,7% e 79,5%, enquanto os valores destes parâmetros para técnica 3Dir PC Vista foram de 83,3%, 72,7% e 78,3%, respectivamente (Tabela 6). Portanto, houve ganho de sensibilidade ao se utilizar métodos de quantificação multidirecionais de velocidade de 75,0% da técnica 1Dir PC para respectivamente 85,0% para a técnica 3Dir EPI e 83,3% para a 3Dir VISTA. No entanto, isto ocorreu à custa de queda da especificidade para

ambas as técnicas 3Dir PC (73,7% e 72,7% para respectivamente 3Dir PC EPI e VISTA) em relação à técnica 1Dir PC (78,9%). Po outro lado, houve relativa estabilidade da acurácia diagnóstica entre as técnicas de fluxo (76,9% para 1Dir PC, 79,5% para 3Dir PC EPI e 78,3% para 3Dir Vista).

Tabela 6- Desempenho diagnóstico das técnicas de fluxo da RMC.

	Sensibilidade	Especificidade	Acurácia
1Dir PC	75,0%	78,9%	76,9%
3Dir PC EPI	85,0%	73,7%	79,5%
3Dir PC VISTA	83,3%	72,7%	78,3%

1Dir PC: técnica contraste-de-fase unidirecional, 3Dir PC EPI: técnica contraste-de-fase tridirecional EPI e 3Dir PC VISTA: técnica contraste-de-fase tridirecional VISTA.

4.4. Comparações entre RMC e ETT – *Strain* e T1 nativo – Artigo 2.

4.4.1. Parâmetros Funcionais e de *Strain*.

Houve um aumento progressivo na FEVE e redução nos volumes sistólico e diastólico finais indexados (VSFi e VDFi) entre controles e pacientes com graus crescentes de EAo, enquanto o volume ejetado indexado (SVi) apresentou redução não significativa com a progressão da doença. As diferenças entres os subgrupos de pacientes e os controles atingiram significância estatística para a FE (p=0,008) e para o VSFi (p=0,012), enquanto as diferenças de VDFi e SVi entre controles e os sub-grupos de pacientes não atingiu significância estatística (p=0,060 e p=0,452, respectivamente) (Tabela 7). Observou-se também aumento estatisticamente

significativo da massa ventricular esquerda indexada (Massa(i)) nos pacientes em relação aos controles (p=0.005), embora os valores da Massa(i) tenham sido semelhantes entre os subgrupos de pacientes com diferentes graus de estenose. Na comparação entre subgrupos, as diferenças foram estatisticamente significativas entre controles e pacientes com estenose grave para a FE (p=0,005, Figura 16A), e para o VSFi (p=0,011, Figura 16C).

Tabela 7 – Comparações dos parâmetros funcionais de RMC, strain e T1 nativo entre controles e pacientes.

Parâmetro	Controles	Pacientes	p-Valor	Controles	EAo leve	EAo moderada	EAo grave	P-Valor
FEVE	62 ± 2	66 ± 6	0,063	62 ± 2	64 ± 5	65 ± 6	71 ± 7	**0,008**
VDFi	83 ± 9	77 ± 16	0,304	83 ± 9	82 ±17	79 ± 17	65 ± 4	0,060
VSFi	32 ± 4	27 ± 9	0,141	32 ± 4	30 ± 10	28 ± 9	19 ± 5	**0,012**
Massa(i)	47 ± 9	61 ± 14	**0,005**	47 ± 9	62 ± 16	62 ± 14	59 ± 10	**0,048**
SVi	51 ± 6	50 ± 9	0,731	51 ± 6	52 ± 8	51 ± 11	46 ± 4	0,452
T1 Septo	986 ± 26	1025 ± 48	**0,018**	986 ± 26	1007 ± 38	1038 ± 61	1036 ± 32	**0,032**
T1 Global	982 ± 25	1023 ± 43	**0,008**	982 ± 25	1011 ± 33	1031 ± 57	1030 ± 28	**0,035**
GLS RMC	-16,9 ± 1,5	-17,4 ± 2,4	0,457	-16,9 ± 1,5	-17,2 ± 2,4	-17,5 ± 2,5	-17,7 ± 2,1	0,834
GRS RMC	30 ± 3	36 ± 7	**0,017**	30 ± 3	36 ± 7	35 ± 8	36 ± 7	0,111
GCS RMC	-18 ± 1	-20 ± 2	**0,027**	-18 ± 1	-20 ± 2	-20 ± 3	-20 ± 2	0,152

FEVE: Fração de ejeção do VE, VDFi: volume diastólico final indexado, VSFi: volume sistólico final idexado, Massa(i): massa indexada, SVi: Volume ejetado indexado, GLS: strain longitudinal global, GRS: strain radial global, GCS: strain circinferencial global, RMC: ressonância magnética cardíaca

Sobre a quantificação de *strain* pela RMC, foi observado um incremento marginal do GLS no grupo dos pacientes em relação aos controles, embora esta

variação tenha sido mínima e não-significativa (p=0,457). De forma semelhante ao GLS quantificado pela RMC, o GLS derivado da ETT também não presentou diferença estatística entre os sub-grupos com estenose leve (14,9 ± 3,8), moderada (-15,5 ± 2,3) ou importante (-15,1 ± 2,8), p=0,870. Por outro lado, houve melhora significativa no GRS (p=0,017) e GCS (p=0,027) no grupo dos pacientes em relação aos controles, embora as médias dos valores entre os subgrupos de pacientes tenham sido bastante semelhantes (Tabela 7, Figura 16 F,G e H).

As correlações entre as medidas de *strain* e os parâmetros funcionais e de fluxo estão demonstradas na Tabela 8. As correlações mais fortes foram observadas entre os valores de GRS, GCS e os parâmetros da função do VE. Os valores absolutos de ρ variaram de 0,50 a 0,74, com significância estatística. A correlação entre o GLS quantificado pela ETT e pela RMC foi moderada (ρ=0,49, p=0,005). As medidas de GLS, tanto pela ETT quanto pela RMC, exibiram correlações moderadas com a FEVE e o VSFi (valores absolutos de ρ entre 0,35 e 0,43). Não foram observadas correlações significativas entre as medidas de strain e de fluxo (valores absolutos de ρ entre 0,01 e 0,21, p>0.05).

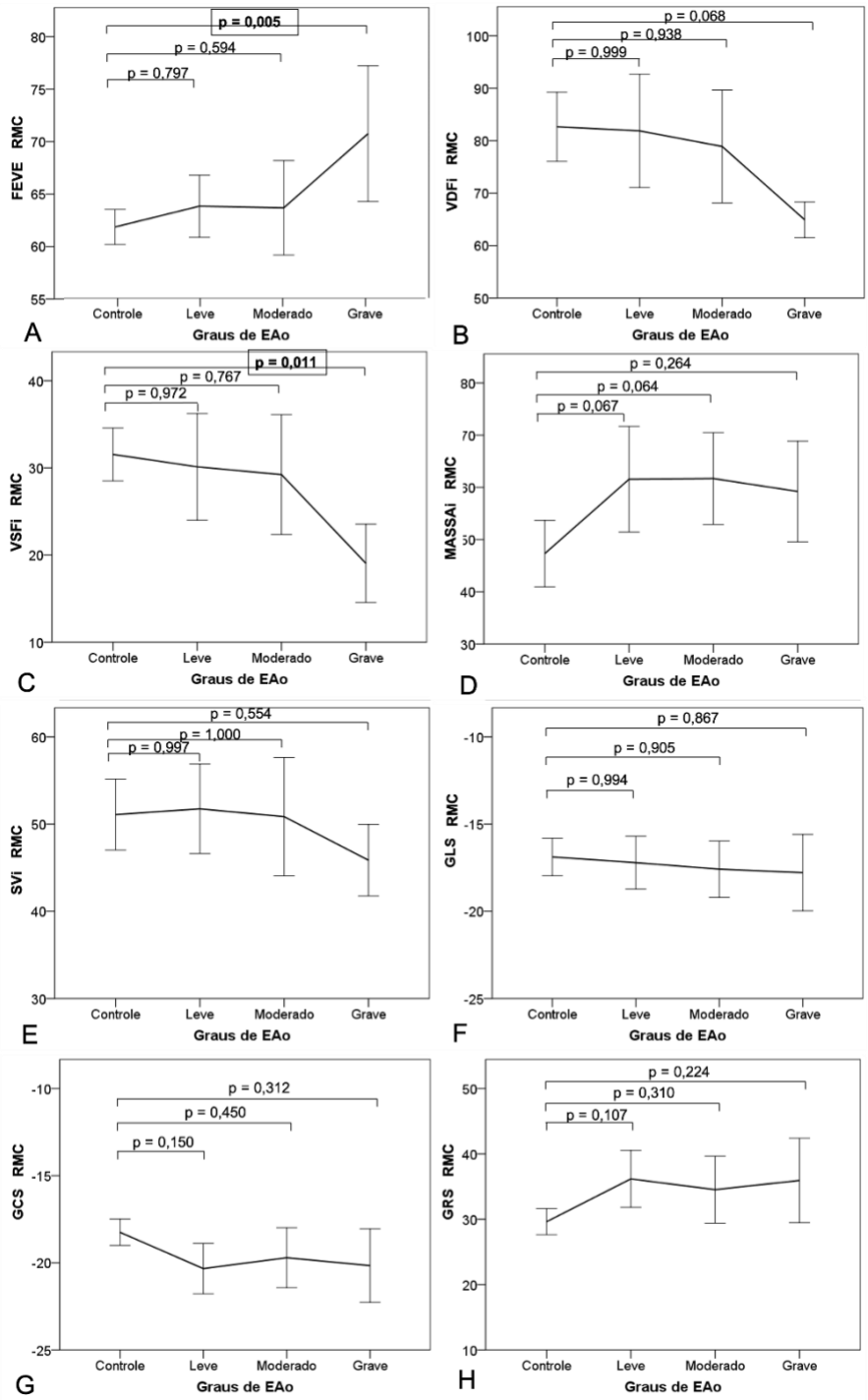


Figura 16 – Comparação dos parâmetros funcionais e de strain entre controles e pacientes com diferentes graus de EAo. A) Fração de ejeção (FE), B) Volume diastólico final indexado (VDFi), C) volume sistólico final indexado (VSFi), D) massa indexada (MASSAi), E) Volume ejetado (SVi), strain longitudinal (G), circunferencial (G) e radial (H) globais do ventrículo esquerdo.

4.4.2 - T1 Nativo

Houve um aumento significativo do T1 nativo na comparação entre controles e a coorte completa de pacientes, e um aumento progressivo do T1 nos sub-grupos de pacientes com graus crescentes de EAo (Tabela 7, Figura 17). A média do T1 nativo no septo foi de 986 ± 26 ms no grupo controle, e 1025 ± 48 ms no grupo dos pacientes (p=0,018), enquanto a média do T1 nativo global foi de 982 ± 26 ms no grupo controle, e 1023 ± 43 ms no grupo dos pacientes (p=0,008). Quando a análise foi realizada entre o grupo controle e os sub-grupos de pacientes, diferenças estatisticamente significativas foram encontradas entre o T1 nativo e os pacientes com estenose moderada tanto para o T1 global (p=0,036) (Figura 17A), quanto para o T1 no septo (p=0,041) (Figura 17B).

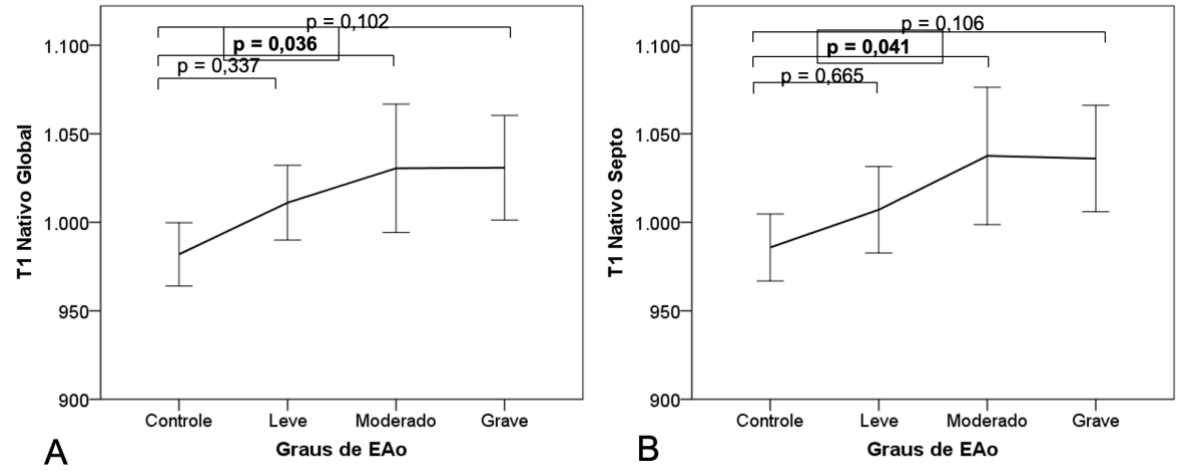


Figura 17 – Comparações do T1 nativo no septo interventricular (A) e global (B) entre controles e pacientes com diferentes graus de EAo.

Tabela 8 - Correlações entre strain e parâmetros funcionais e de fluxo.

	GLS ETT		GLS RMC		GRS RMC		GCS RMC	
	ρ	p-valor	ρ	p-valor	ρ	p-valor	ρ	p-valor
FEVE	**-0,43**	**0,016**	-0,35	0,051	**0,72**	**0,000**	**-0,74**	**0,000**
VDFi	0,24	0,193	0,24	0,199	**-0,52**	**0,003**	**0,50**	**0,004**
VSFi	**0,40**	**0,027**	**0,39**	**0,032**	**-0,68**	**0,000**	**0,69**	**0,000**
Massa(i)	0,20	0,278	0,27	0,138	**-0,57**	**0,001**	**0,58**	**0,001**
SVi	0,11	0,568	0,18	0,344	-0,17	0,352	0,14	0,445
Vmax ETT	0,06	0,748	0,03	0,871	-0,17	0,376	0,17	0,364
GM ETT	0,08	0,673	0,12	0,515	-0,20	0,276	0,21	0,254
GP ETT	0,06	0,751	0,04	0,844	-0,16	0,402	0,16	0,385
AVA ETT	0,06	0,748	0,03	0,871	-0,17	0,376	0,17	0,364
1Dir Vmax	-0,11	0,541	-0,02	0,938	-0,15	0,417	0,14	0,460
1Dir GM	0,04	0,837	0,11	0,560	-0,16	0,401	0,14	0,451
1Dir GP	-0,09	0,619	0,04	0,851	-0,17	0,376	0,15	0,419
3Dir Vmax	-0,06	0,736	-0,12	0,498	-0,08	0,652	0,08	0,681
3Dir GM	-0,02	0,906	-0,01	0,971	-0,19	0,315	0,19	0,326
3Dir GP	-0,05	0,777	-0,12	0,538	-0,09	0,621	0,08	0,654
GLS TTE	-	-	**0,49**	**0,005**	-0,32	0,082	0,33	0,073
GLS RMC	**0,49**	**0,005**	-	-	**-0,44**	**0,014**	**0,45**	**0,011**
GRS RMC	-0,32	0,082	**-0,44**	**0,014**	-	-	**-0,99**	**<0,001**
GCS RMC	0,33	0,073	0,45	0,011	**-0,99**	**<0,001**	-	-

Abreviações: ρ: coeficientes de correlação de Spearman, ETT: ecocardiografia transtorácica, FEVE: Fração de ejeção do VE, VDFi: volume diastólico final indexado, VSFi: volume sistólico final idexado, Massa(i): massa indexada, SVi: Volume ejetado indexado, GLS: strain longitudinal global, GRS: strain radial global, GCS: strain circinferencial global, RMC: ressonância magnética cardíaca. Correlações com significância estatística estão destacadas em negrito.

A exploração das correlações entre T1 nativo e os parâmetros funcionais, de strain e de fluxo estão demonstradas na Tabela 9. Foram observadas correlações estatisticamente significativas apenas entre o T1 e o GM quantificado pela RMC. O T1 septo exibiu correlação moderada com ambas as técnicas de fluxo 1Dir e 3Dir PC (ρ=0,38 e 0.50, p=0,05), enquanto o T1 global apresentou correlação moderada

apenas com o GM pela técnica 3Dir PC (ρ=0,46, p=0,012). Não foram observadas correlações significativas entre o T1 e os parâmetros funcionais ou de strain do VE.

Tabela 9 - Correlações entre T1 nativo e parâmetros da função do VE, medidas de strain e de fluxo.

	T1 Septo		T1 Global	
	ρ	**p-valor**	**ρ**	**p-valor**
FEVE	0,02	0,909	0,03	0,867
VDFi	0,17	0,358	0,17	0,361
VSFi	0,18	0,337	0,15	0,417
Massa(i)	0,05	0,775	0,08	0,676
SVi	0,14	0,464	0,15	0,445
Vmax ETT	0,28	0,125	0,24	0,206
GM ETT	0,34	0,064	0,27	0,153
GP ETT	0,30	0,104	0,26	0,174
AVA ETT	0,28	0,125	0,24	0,206
GLS TTE	0,08	0,682	0,06	0,774
1Dir Vmax	0,27	0,148	0,26	0,174
1Dir GM	**0,38**	**0,038**	0,35	0,062
1Dir GP	0,26	0,165	0,24	0,212
3Dir Vmax	0,35	0,055	0,30	0,104
3Dir GM	**0,50**	**0,005**	**0,46**	**0,012**
3Dir GP	0,35	0,055	0,31	0,106
GLS RMC	0,16	0,379	0,17	0,365
GRS RMC	-0,16	0,392	-0,22	0,235
GCS RMC	0,19	0,306	0,25	0,190

Abreviações: ρ: coeficientes de correlação de Spearman, ETT: ecocardiografia transtorácica, FEVE: Fração de ejeção do VE, VDFi: volume diastólico final indexado, VSFi: volume sistólico final idexado, Massa(i): massa indexada, SVi: Volume ejetado indexado, Vmax: velocidade máxima, gradiente médio, GP: gradiente máximo, AVA: área valvar aórtica, GLS: strain longitudinal global, GRS: strain radial global, GCS: strain circinferencial global, RMC: ressonância magnética cardíaca. Correlações com significância estatística estão destacadas em negrito.

4.4.3 Comparações entre pacientes sintomáticos e assintomáticos.

Também foram exploradas possíveis diferenças entre pacientes sintomáticos e assintomáticos (Tabela 10). Somente o GLS pela RMC atingiu significância estatística (p=0,036).

Tabela 10 – Comparações entre pacientes sintomáticos e assintomáticos.

Parâmetro	Assintomáticos	Sintomáticos	p-valor
FEVE	66 ± 6	67 ± 5	0,579
VDFi	77 ± 15	70 ± 9	0,211
VSFi	27 ± 9	23 ± 4	0,221
MASSA(i)	60 ± 12	59 ± 8	0,890
SVi	50 ± 8	47 ± 7	0,332
T1 SEPTO	1028 ± 54	1012 ± 23	0,471
T1 GLOBAL	1025 ± 49	1011 ± 21	0,486
GLS RMC	**-17 ± 2**	**-19 ± 3**	**0,036**
GRS RMC	35 ± 7	37 ± 8	0,523
GCS RMC	-20 ± 2	-21 ± 3	0,586
1Dir Vmax	3,0 ± 0,6	3,0 ± 0,7	0,938
1Dir GM	16 ± 6	16 ± 8	0,988
1Dir GP	38 ± 14	39 ± 19	0,880
3Dir Vmax	3,4 ± 0,8	3,5 ± 1,1	0,673
3Dir GM	22 ± 12	25 ± 15	0,646
3Dir GP	48 ± 22	53 ± 31	0,597
GLS ETT	-15 ± 3	-16 ± 3	0,265
Vmax ETT	3,2 ± 0,7	3,2 ± 0,8	0,991
GM ETT	25 ± 12	27 ± 16	0,796
GP ETT	44 ± 21	44 ± 23	0,800
AVA ETT	3,2 ± 0,7	3,2 ± 0,8	0,992

Abreviações: FEVE: fração de ejeção do VE, VDFi: volume diastólico final indexado, VSFi: volume sistólico final idexado, Massa(i): massa indexada, SVi: Volume ejetado indexado, GLS: strain longitudinal global, GRS: strain radial global, GCS: strain circinferencial global, RMC: ressonância magnética cardíaca, Vmax: velocidade máxima, GM: gradiente médio, GP: gradiente máximo, ETT: ecocardiografia transtorácica. Correlação com significância estatística destacada em negrito.

4.4.4 - Análises de desfecho.

Depois de um tempo mediano de seguimento de 86,1 meses (IC 95%, 84,7 - 87,5), 8 mortes foram documentadas e 17 pacientes foram submetidos a troca valvar aórtica (14 cirúrgicas e 3 TAVIs). A sobrevida global (SG) em 5 anos foi de 83,9% (IC 95%, 77,3 - 90,5); A SG mediana não foi atingida. A sobrevida livre de eventos (SLE) mediana foi de 53,9 meses (IC 95%, 39,2 – 68,6), e a SLE em cinco anos foi de 48.0% (IC 95%, 39,0 - 57,0).

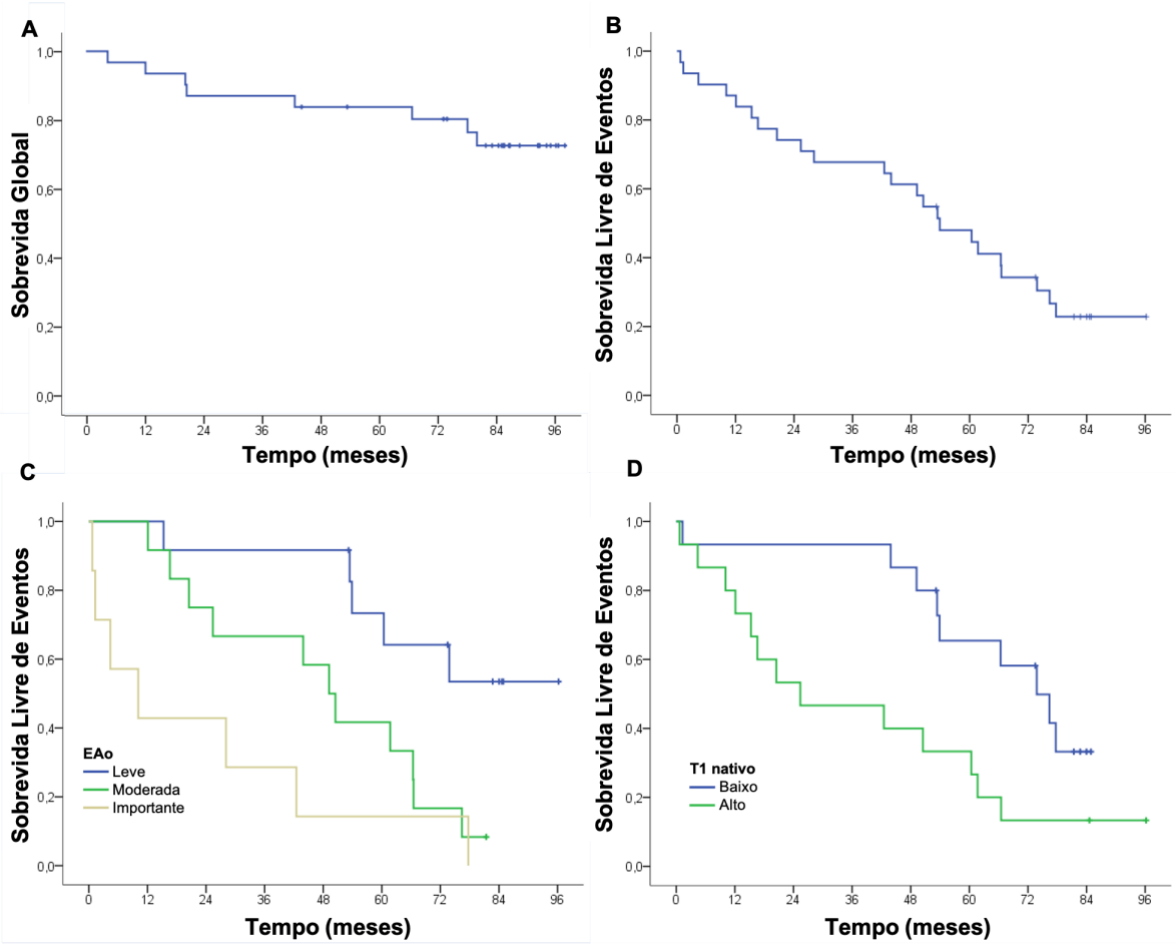
Vinte e duas variáveis foram comparadas aos desfechos clínicos, incluindo idade, IMC, parâmetros ecocardiográficos e de RMC. Na análise univariada, a SLE foi significativamente associada à FEVE (HR 1,089, IC95% 1,003-1,181, p=0,041) e ao T1 nativo, tanto medido globalmente (HR 1,011, IC95% 1,002-1,021, p=0,019) quanto no septo (HR 1,012, IC95% 1,003-1,021, p= 0,012). Outros fatores significativamente associados à SLE foram os parâmetros de fluxo aórticos (Vmax, GM e GP) quantificados pela ETT, ou por 1Dir e 3Dir PC (p<0,0001), (Tabela 11). Na análise univariada de SG, a idade (HR 1,116, IC95% 1,008-1,236, p=0,034), e o T1 nativo do septo (HR1,116, IC95% 1,008-1,236, p=0,038) atingiram significância estatística. As curvas de sobrevida estão representadas na Figura 18.

Tabela 11 – Associações univariadas com desfechos clínicos na EAo.

	SLE			SG		
Parâmetro	HR	IC 95%	p=valor	HR	IC 95%	p=valor
Idade	1,002	0,960 - 1,046	0,928	1,116	1,008 - 1,236	**0,034**
IMC	0,952	0,887 - 1,022	0,177	0,775	0,572 - 1,050	0,100
T1 global	1,011	1,002 - 1,021	**0,019**	1,012	0,997 - 1,028	0,128
T1 septo	1,012	1,003 - 1,021	**0,012**	1,014	1,001 - 1,028	**0,038**
FEVE	1,089	1,003 - 1,181	**0,041**	0,955	0,845 - 1,080	0,467
VDFi	1,001	0,973 - 1,030	0,935	1,017	0,972 - 1,064	0,458
VSFi	0,978	0,923 - 1,0436	0,447	1,038	0,959 - 1,124	0,356
Massa(i)	1,002	0,969 - 1,036	0,910	1,030	0,986 - 1,076	0,179
GLS RMC	1,114	0,895 - 1,387	0,332	1,411	0,973 - 2,045	0,069
GCS RMC	1,042	0,857 - 1,266	0,681	1,129	0,822 - 1,552	0,453
GRS RMC	0,989	0,926 - 1,056	0,739	0,962	0,864 - 1,071	0,477
GLS ETT	1,053	0,917 - 1,209	0,466	1,131	0,929 - 1,376	0,220
Vmax ETT	3,656	2,067 - 6,467	**< 0,0001**	2,149	0,908 - 5,090	0,082
GM ETT	1,074	1,041 - 1,108	**< 0,0001**	1,044	0,999 - 1,091	0,056
GP ETT	1,039	1,021 - 1,058	**< 0,0001**	1,026	0,998 - 1,055	0,070
AVA ETT	3,655	2,067 - 6,466	**<0,0001**	2,146	0,906 – 5,083	0,083
3Dir Vmax	4,483	2,352 - 8,546	**< 0,0001**	2,215	0,732 - 4,005	0,215
3Dir GM	1,079	1,043 - 1,116	**< 0,0001**	1,045	0,992 - 1,101	0,100
3Dir GP	1,049	1,028 - 1,070	**< 0,0001**	1,019	0,991 - 1,048	0,192
1Dir Vmax	5,589	2,523 - 12,380	**<0,0001**	1,862	0,589 - 5,883	0,290
1Dir GM	1,170	1,095 - 1,251	**< 0,0001**	1,068	0,967 - 1,181	0,194
1Dir GP	1,067	1,036 - 1,098	**< 0,0001**	1,024	0,980 - 1,069	0,292

Abreviatções: IMC: índice de massa corpórea, FEVE: fração de ejeção do VE, VDFi: Volume diastólico final indexado, VSFi: volume sistólico final indexado, Massa(i): massa indexada, GLS: strain longitudinal global, RMC: ressonância magnética cardíaca, GCS: strain circinferencial global, GRS: strain radial global, Vmax: velocidade máxima, ETT: ecocardiografia transtorácica, GM: gradiente médio, GP: gradiente máximo, AVA: área valvar aórtica.

Figura 18. Curvas de sobrevida global (A), sobrevida livre de eventos (B), sobrevida livre de eventos de acordo com a gravidade da EAo (C), e de acordo com o T1 global (D).



Na análise multivariada, o T1 nativo permaneceu como preditor independente de SLE, tanto na análise que incluiu o T1 global (HR 1,018, IC95% 1,006-1,030, p=0,003) (Tabela 12A), quanto na que incluiu o T1 septo (HR 1,016, IC95% 1,006-1,026, p=0,002) (Tabela 12B). Em ambas as análises, a FEVE também permaneceu como variável independente (HR 1,159, IC95% 1,043-1,287, p=0,006 e HR 1,151,

IC95% 1,041-1,271, p=0,006, respectivamente). Somente T1 nativo permaneceu estatisticamente significativo para a SG, tanto na análise com o T1 global (HR 1,021, IC95% 1,003-1,040, p=0.025) (Tabela 12A) quanto com o T1 septo (HR 1,022, IC95% 1,004-1,039, p=0,013 (Tabela 12B).

Tabela 12 – Associações multivariadas com desfechos clínicos na EAo. Análise multivariada incluindo T1 nativo global (A) ou T1 nativo do septo (B).

A)	**SLE**			**SG**		
	HR	**IC 95%**	**p-valor**	**HR**	**IC 95%**	**p-valor**
Age	1.000	0,961 - 1,041	0,980	1,088	0,987 -1,199	0,090
IMC	0,915	0,825 - 1,015	0,092	0,688	0,430 - 1,102	0,120
FEVE RMC	1,159	1,043 - 1,287	**0,006**	0,608	0,887 - 1,228	0,608
T1 global	1,018	1,006 - 1,030	**0,003**	1,021	1,003 - 1,040	**0,025**
GLS ETT	1,170	0,970 - 1,412	0,101	1,208	0,912 - 1,599	0,188

B)	**SLE**			**SG**		
	HR	**IC 95%**	**p-valor**	**HR**	**IC 95%**	**p-valor**
Age	0,990	0,952 - 1,030	0,611	1,077	0,981 - 1,183	0,120
IMC	0,921	0,839 - 1,012	0,085	0,723	0,462 - 1,133	0,157
FEVE RMC	1,151	1,041 - 1,271	**0,006**	0,972	0,840 - 1,183	0,997
T1 Septo	1,016	1,006 - 1,026	**0,002**	1,022	1,004 - 1,039	**0,013**
GLS ETT	1,171	0,974 - 1,406	0,092	1,186	0,877 - 1,603	0,268

Abreviações: SLE: sobrevida livre de eventos, SG: sobrevida global, IMC: índice de massa corpórea, FEVE: Fração de ejeção do VE, RMC: ressonância magnética cardíaca, GLS: strain longitudinal global, ETT: ecocardiografia transtorácica.

5 - Discussão

Neste estudo, foram exploradas correlações entre parâmetros de fluxo observados pela ETT e RMC, variações do *strain*, mapa T1 e parâmetros da função do VE entre controles e pacientes, e correlações entre *strain* e mapa T1 com parâmetros de fluxo e da função do VE. Por fim, foram exploradas as relações das variáveis funcionais, de *strain*, fluxo e mapa T1 com o desfecho clínico.

Os principais achados incluem:

- Foram encontradas correlações moderadas a fortes entre a ETT e as técnicas de fluxo por RMC, sendo observadas correlações um pouco melhores entre a ETT e a técnica 3Dir PC VISTA.

- As técnicas de fluxo da RMC tenderam a superestimar a AVA em relação à ETT, e houve grande dispersão na medida do VTI pela RMC em relação à ETT.

- Na análise incluindo apenas o subgrupo de pacientes com estenoses mais graves, notamos que ambas as técnicas de fluxo da RMC tenderam a subestimar as velocidades e os gradientes transvalvares, sendo a performance da técnica 3Dir PC melhor em relação à técnica 1Dir PC.

- Houve um ganho de sensibilidade para as técnicas de fluxo tridirecionais em relação à técnica 1Dir PC quando comparadas à ETT, porém à custa de queda da especificidade. No entanto, a acurácia entre as técnicas de fluxo da RMC frente à ETT permaneceu relativamente semelhante.

- Houve um aumento estatisticamente significativo do T1 nativo, GRS e GCS entre os grupos controle e de pacientes, enquanto o GLS permaneceu praticamente inalterado.

- Não foram observadas correlações significativas entre o T1 nativo e parâmetros de strain com as variáveis de fluxo, tanto pela ETT como pela RMC.

- Houve aumento da FEVE e da massa(i), bem como queda do VDFi e VSFi entre controles e pacientes com graus crescentes de EAo. Estes parâmetros da função do VE apresentaram correlações moderadas a fortes com o GCS e o GRS, com significância estatística.

- O T1 nativo e a FEVE foram fatores preditores independentes de SLE, enquanto somente o T1 nativo permaneceu como parâmetro preditor de SG.

As maiores velocidades aferidas pela técnica 3Dir PC VISTA podem ser explicadas pela sua característica de aferição multidirecional, que contabiliza vetores de velocidade orientados em qualquer direção (52). De forma contrária, a ETT contabiliza apenas a velocidade estritamente paralela ao feixe ultrassonoro, enquanto a técnica 1Dir PC requer posicionamento estritamente perpendicular ao vetor de velocidade (49, 59). Portanto, tanto a ETT quanto a técnica 1Dir PC são sensíveis à orientação da aquisição pelo observador (17, 48). As tendências similares para as correlações de Vmax, GM e GP resultam do método utilizado para o cálculo dos gradientes através da equação de Bernoulli, que eleva ao quadrado qualquer erro de medição das velocidades transvalvares (17).

Os cálculos da velocidade média e do VTI são inerentemente diferentes entre a RMC e a ETT, e podem explicar as discrepâncias encontradas entre os dois

métodos. Enquanto na RMC a curva do VTI é construída através de sinais de velocidade oriundos de um plano transversal ao orifício valvar estenótico, na ETT os sinais de velocidade porem advir de qualquer posição ao longo do feixe ultrassonoro (17, 49).

Os cálculos de AVA baseados nas técnicas de fluxo tenderam a superestimar a AVA em relação à ETT. A quantificação da AVA pelos métodos explorados neste estudo seria muito atrativa clinicamente, uma vez que dispensaria aquisições adicionais de fluxo na VSVE ou de cines no plano valvar para planimetria direta. No entanto, dados da literatura apontam para diferenças muito menores de $\pm$ 0,02cm^2 na quantificação da AVA por planimetria direta pela RMC em relação à ETT (31). Portanto, a quantificação da AVA por planimetria direta deve permanecer como método de escolha para a quantificação da AVA pela RMC.

Quando as comparações entre as técnicas de fluxo e a ETT incluíram somente pacientes com estenoses mais graves, a discrepância das correlações entre a ETT e as técnicas de fluxo ficaram mais evidentes, sendo melhor a performance da técnica 3Dir PC. Acreditamos que esta sub-análise reflete melhor os cenários clínicos do dia-a-dia, uma vez que os pacientes geralmente encaminhados à RMC são exatamente aqueles onde os achados ecocardiográficos são discrepantes ou quando há dúvida se a EAo é moderada ou grave. Portanto, ganhos em acurácia da técnica de fluxo em casos moderados/graves tendem ser mais relevantes clinicamente. Nossos dados sugerem que pacientes com EAo moderada/grave devem ser os maiores beneficiados pelas aquisições de fluxo multidirecionais, possivelmente porque os jatos tendem a ser múltiplos ou

apresentarem trajetória oblíqua em relação ao orifício de abertura valvar. Por isto, a aquisição de técnicas de fluxo multidirecionais nestes casos tornaria a prescrição dos planos de aquisição menos operador-dependente (52). Outras técnicas de RM multidirecionais já haviam apontado para o fato de que aquisições multidirecionais poderiam ter uma melhor performance em relação a técnicas que só avaliam as velocidades em uma única direção (52). No entanto, as técnicas até então disponíveis exigiam longos tempos de aquisição ou apresentavam baixas resoluções espacial e temporal (54, 61). A técnica 3Dir PC apresentada neste trabalho permite aquisições mais rápidas em uma única apneia, até mesmo em relação à técnica unidirecional tradicional. A limitação desta nova técnica, no entanto, é o tempo ainda prolongado para a reconstrução das imagens, que exige alto poder computacional. Esta limitação deve ser superada no futuro, já que é esperado um aumento do poder de processamento pelos consoles de RM e também devido à implementação de computadores com códigos de reconstrução em paralelo à máquina de RM ou na nuvem (62, 63).

O comportamento dos parâmetros de função e *strain* entre controles e pacientes com os diferentes graus de EAo demonstrados nesta análise refletem a resposta adaptativa clássica do VE frente a uma redução progressiva da AVA e a um aumento crônico da pós-carga, em uma fase ainda compensada da doença (64-67). O aumento do estresse parietal gera aumento da massa e da espessura parietal ventricular, remodelamento concêntrico / hipertrofia e consequente redução da cavidade ventricular esquerda. Portanto, uma redução nos volumes diastólicos e sistólicos é esperada, enquanto a FEVE permanece normal (64-67).

Dados da literatura sugerem que o GLS é capaz de demonstrar alterações da função sistólica, mesmo quando a FEVE ainda é normal (68-70). As diferenças de GLS entre controles e pacientes em nossa corte não foram significativas, enquanto observamos uma melhoria significativa da GRS e GCS entre controles e pacientes. Este incremento da GRS e GCS pode estar potencialmente interligado com a preservação da função do VE, o que pode explicar as melhores correlações entre o GRS e GCS com a FEVE, volumes ventriculares e massa. Nossa hipótese é que o GLS pode apresentar uma pior capacidade de adaptação ao aumento da pós-carga. Curiosamente, nem o GLS derivado da ETT, nem o derivado da RMC, demonstraram associação com SLE ou com SG. Talvez este achado possa ser explicado pela predominância de pacientes com EAo leve ou moderada (77% dos pacientes), ao contrário dos dados da literatura que mais frequentemente se basearam em populações de pacientes assintomáticos e com estenose grave (23). Este achado pode estar ainda relacionado ao tamanho relativamente pequeno da nossa amostra.

Houve um aumento progressivo do T1 entre o grupo controle e pacientes com graus progressivos de EAo, o que está de acordo com dados previamente descritos na literatura (43, 71). O principal achado deste estudo foi que o T1 nativo foi preditor de SLE e de SG em um grupo de pacientes onde a FEVE e o *strain* ainda se encontravam dentro da normalidade. Isto pode sugerir que o T1 nativo possa ser um parâmetro mais sensível e um preditor mais precoce de desfecho do que a FEVE e o *strain*. Como já demonstrado na literatura, o aumento do T1 nativo do miocárdio está associado a graus crescentes de fibrose intersticial difusa por histologia, não

só no contexto da EAo, mas também em outras doenças cardiovasculares (72). Adicionalmente, a quantificação do ECV pelo mapa T1 apresentou boa correlação com medidas histológicas de fibrose e também foi preditor de desfecho clínico (71, 73, 74). Uma vez que a presença de fibrose intersticial é potencialmente reversível com tratamento, mudanças em valores de T1 nativo têm o potencial de se tornar um guia mais precoce para nortear condutas terapêuticas (75-77). No presente estudo, o T1 nativo foi um fator preditor independente de desfecho clínico quando ajustado para outras variáveis clássicas como a idade, IMC, FEVE e GLS, utilizando-se como desfechos morte por qualquer causa ou troca valvar aórtica. Estes dados estão de acordo com dados descritos por Lee et al., que investigaram o valor prognóstico de T1 nativo em uma coorte de 127 pacientes com EAo moderada ou grave na Coreia do Sul (71). Naquele estudo, o T1 nativo se mostrou um fator prognóstico independente na análise multivariada, com HR de 4,45 (p=0,006) para o tercil superior do T1 nativo, e HR de 1,28 (p=0,003) para cada 20 ms de aumento do T1 nativo. No entanto, o tempo de seguimento foi muito mais curto (27,9 meses) em relação ao aqui apresentado (86,1 meses), não foram incluídos pacientes com estenose leve, e a análise de desfechos incluiu morte por qualquer causa ou hospitalizações por insuficiência cardíaca. Portanto, não foi considerada troca valvar aórtica, que sabidamente é um parâmetro que muda a história natural da doença. Além disso, visto o interesse clínico de identificar fatores mais precoces de desfecho, torna-se essencial a inclusão de pacientes com graus mais leves de estenose.

Vale ainda ressaltar que embora os parâmetros de fluxo tenham alcançado significância estatística na análise univariada, eles não foram incluídos na análise multivariada, uma vez que a decisão clínica sobre o tratamento foi baseada nestes parâmetros. Portanto, a inclusão destes parâmetros poderia afetar a análise de SLE, onde intervenções médicas influenciam os eventos estatísticos.

Os dados de sobrevida descritos aqui são comparáveis com a literatura. Segundo Rosenhek et al, em uma coorte de 126 pacientes assintomáticos na Áustria, a SLE foi de 33 ± 5% e a SG de 87 ± 3% (78). Em um banco de dados australiano, Strange et al. descreveu uma mortalidade em 5 anos de 19% em controles, e respectivamente 43%, 56% e 67% em pacientes com EAo leve, moderada e grave (79). No presente estudo, obtivemos uma SLE em 5 anos de 48% e uma SG de 84%. Na coorte apresentada, a maioria dos pacientes não apresentava sintomas (77%) e somente 23% apresentavam estenose grave. Estas características de base podem refletir o prognóstico um pouco mais favorável encontrado nesta coorte. Contudo, é importante destacar que estes pacientes foram monitorizados por uma equipe de especialistas em um centro acadêmico de referência, onde as condutas tendem a ser supostamente embasadas normas atualizadas e sem limitações de recursos. É importante ainda destacar, que os dados epidemiológicos de SLE tendem a mudar com o tempo, em função do impacto de mudanças de recomendação de tratamento devido ao avanço dos conhecimentos científicos.

O presente estudo apresenta algumas limitações:

As técnicas de fluxo foram testadas em um protocolo controlado de pesquisa, e adquiridas através de protocolo pré-especificado e por um único observador. Se faz necessário que a nova técnica 3Dir PC seja ser testada na rotina clínica e adquirida por tecnólogos no dia-a-dia da rotina dos serviços de imagem no futuro. Outra limitação potencial é a utilização do mesmo Venc para as três direções de codificação de fluxo, inclusive nos eixos X e Y onde as velocidades tendem a ser mais baixas. No entanto, esta abordagem reduz a possibilidade de introdução de erros de defasagem de spins ao manter o tempo de eco o mais curto o possível, embora não permita uma exploração otimizada da escala de codificação de velocidades nos eixos X e Y. Uma das explorações adicionais futuras seria a utilização de diferentes Vencs para as diferentes direções de fluxo, no intuito de pesquisar os potenciais ganhos e perdas inerentes às variações de Venc.

O tamanho amostral relativamente pequeno pode ter limitado o poder estatístico das nossas análises. Portanto, as conclusões devem ser interpretadas com cautela. Entretanto, o fato de achados estatisticamente significativos terem sido alcançados sugere que os parâmetros avaliados são altamente sensíveis para definir a história natural da doença, e merecem investigação adicional.

A ETT não estava disponível no grupo controle. Portanto, não foram possíveis comparações entre a GLS derivadas da ETT entre controles e pacientes. Adicionalmente, houve discrepância de idade entre o grupo controle e o grupo de pacientes, o que pode ter afetado as análises de subgrupo. No entanto, em uma meta análise descrita por Vo et. al., não foi observada variação significativa de *strain* pela técnica *feature-tracking* da RMC em função da idade (80).

Os parâmetros recomendados de resolução temporal e especial do cine EC não atingiram os limites mínimos recomentados pelas diretrizes recentes da SCMR *(Society of Cardiovascular Magnetic Resonance)* e isto pode ter causado impacto na qualidade do processamento de *strain* da RMC (81).

Dados de realce tardio e o ECV não estão disponíveis neste estudo, devido à ausência de administração de contraste. Contudo, os resultados reforçam o papel da RMC sem contraste na avaliação da EAo, bem como sua aplicabilidade em populações onde o contraste é contraindicado, como em renais crônicos e em casos de alergia grave.

Desfechos foram analisados exclusivamente através da coleta de dados a partir de prontuário. Isto pode ter impactado as análises de sobrevida por possível viés de informação.

6 - CONCLUSÕES

Demonstramos em uma pequena coorte de pacientes com EAo a exequibilidade de aquisição de uma técnica de quantificação de fluxo de RMC com capacidade de medição de velocidade em várias direções em apenas uma apneia, e com boa resolução temporal e espacial. Esta nova técnica apresentou melhores correlações com a ETT em relação à técnica unidirecional convencional. A capacidade da técnica 3Dir PC de quantificar velocidades em várias direções pode ser considerada como o fator fundamental deste melhor desempenho. Portanto, é provável que técnicas de fluxo tridirecionais tenham o potencial de aferir velocidades de forma fidedigna, não sendo afetadas por jatos excêntricos ou múltiplos que usualmente limitam essa avaliação pela técnica 1Dir PC e pela ETT.

O T1 nativo foi preditor independente de desfechos clínicos na presente coorte, enquanto o *strain* derivado de ambas ETT e RMC falhou em demonstrar valor prognóstico. Caso comprovado em estudos adicionais, o T1 nativo pode se tornar um novo parâmetro útil no manejo clínico de pacientes com EAo.

7 - ANEXOS

7.1 Artigo científico 1:

da Silveira *et al. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* (2017) 19:35
DOI 10.1186/s12968-017-0339-5

Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance

RESEARCH **Open Access**

Quantification of aortic stenosis diagnostic parameters: comparison of fast 3 direction and 1 direction phase contrast CMR and transthoracic echocardiography

Juliana Serafim da Silveira[1,2], Matthew Smyke[1], Adam V. Rich[3], Yingmin Liu[1], Ning Jin[4], Debbie Scandling[1], Jennifer A. Dickerson[5], Carlos E. Rochitte[2], Subha V. Raman[1,5], Lee C. Potter[3], Rizwan Ahmad[1,3] and Orlando P. Simonetti[1,5,6*]

Abstract

Background: Aortic stenosis (AS) is a common valvular disorder, and disease severity is currently assessed by transthoracic echocardiography (TTE). However, TTE results can be inconsistent in some patients, thus other diagnostic modalities such as cardiovascular magnetic resonance (CMR) are demanded. While traditional unidirectional phase-contrast CMR (1Dir PC-CMR) underestimates velocity if the imaging plane is misaligned to the flow direction, multi-directional acquisitions are expected to improve velocity measurement accuracy. Nonetheless, clinical use of multidirectional techniques has been hindered by long acquisition times. Our goal was to quantify flow parameters in patients using 1Dir PC-CMR and a faster multi-directional technique (3Dir PC-CMR), and compare to TTE.

Methods: Twenty-three patients were prospectively assessed with TTE and CMR. Slices above the aortic valve were acquired for both PC-CMR techniques and cine SSFP images were acquired to quantify left ventricular stroke volume. 3Dir PC-CMR implementation included a variable density sampling pattern with acceleration rate of 8 and a reconstruction method called ReVEAL, to significantly accelerate acquisition. 3Dir PC-CMR reconstruction was performed offline and ReVEAL-based image recovery was performed on the three (x, y, z) encoding pairs. 1Dir PC-CMR was acquired with GRAPPA acceleration rate of 2 and reconstructed online. CMR derived flow parameters and aortic valve area estimates were compared to TTE.

Results: ReVEAL based 3Dir PC-CMR derived parameters correlated better with TTE than 1Dir PC-CMR. Correlations ranged from 0.61 to 0.81 between TTE and 1Dir PC-CMR and from 0.61 to 0.87 between TTE and 3Dir-PC-CMR. The correlation coefficients between TTE, 1Dir and 3Dir PC-CMR V_{peak}were 0.81 and 0.87, respectively. In comparison to ReVEAL, TTE slightly underestimates peak velocities, which is not surprising as TTE is only sensitive to flow that is parallel to the acoustic beam.

(Continued on next page)

* Correspondence: Orlando.Simonetti@osumc.edu
[1]Dorothy M. Davis Heart and Lung Research Institute, The Ohio State University, Columbus, OH, USA
[5]Department of Internal Medicine, Division of Cardiovascular Medicine, The Ohio State University, Columbus, OH, USA
Full list of author information is available at the end of the article

BioMed Central

© The Author(s). 2017 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

(Continued from previous page)

Conclusions: By exploiting structure unique to PC-CMR, ReVEAL enables multi-directional flow imaging in clinically feasible acquisition times. Results support the hypothesis that ReVEAL-based 3Dir PC-CMR provides better estimation of hemodynamic parameters in AS patients in comparison to 1Dir PC-CMR. While TTE can accurately measure velocity parallel to the acoustic beam, it is not sensitive to the other directions of flow. Therefore, multi-directional flow imaging, which encodes all three components of the velocity vector, can potentially outperform TTE in patients with eccentric or multiple jets.

Keywords: Phase contrast imaging, Multi-directional phase contrast CMR, Bayesian model, Aortic stenosis, Transthoracic echocardiography

Background

In calcific or degenerative aortic stenosis (AS), the valve undergoes an inflammation process, which culminates with progressive leaflet calcification and reduced excursion, causing a narrowing of the valvular opening. AS has become one of the most frequent cardiac valvular heart diseases in developed countries, and its prevalence is expected to increase due to aging of the population [1]. Accurate quantification of aortic valve stenosis and assessment of clinical symptoms is crucial in making management decisions since untreated severe and/or symptomatic stenosis is related to poor prognosis and low survival rates over 5 years [2].

Clinical grading of AS is currently performed non-invasively by Doppler Transthoracic Echocardiography (TTE) through measurement of aortic peak velocity (V_{peak}), mean transaortic pressure gradient (MG), and effective aortic valve area (AVA) [3]. V_{peak} is measured using continuous wave Doppler in multiple acoustic windows, in the search for the perfect alignment of the acoustic beam parallel to the stenotic jet. Gradients are calculated from the peak velocity profile to estimate the pressure difference between the left ventricle and the aorta. Peak gradient (PG) is derived from the highest measured systolic velocity, while MG time-averages the peak gradient over the systolic ejection period. Finally, AVA calculations are performed based on the principle of conservation of mass using the continuity equation, which considers that fluid passing through the left ventricle outflow tract (LVOT) must be equal to fluid crossing the aortic valve. TTE is the clinical modality of choice for AS severity assessment, and the echocardiographic parameters have been validated in comparison to invasive data and proven to be predictors of clinical outcome [4]. However, TTE has been shown to be sub-optimal in up to 30% of patients [5] primarily due to limited acoustic windows. In the setting of aortic stenosis, loss of accuracy can be explained not only by poor acoustic windows, but also by misalignments between the ultrasound beam and flow direction, as well as incorrect estimation of the LVOT area used for AVA calculation based on the continuity equation.

Cardiovascular magnetic resonance (CMR) has recently emerged as an important diagnostic modality for noninvasive evaluation of a variety of diseases, including AS [6]. CMR has unique advantages in comparison to TTE, since the entire heart can be visualized without limitations of acoustic windows, and imaging planes can be prescribed in any direction. Flow analysis by CMR typically utilizes an ECG-triggered, segmented k-space, spoiled gradient-echo phase-contrast CMR technique (1Dir PC-CMR) only capable of quantifying velocities in a single direction either parallel or perpendicular to a 2D imaging plane (Fig. 1a). 1Dir PC-CMR requires flow to be interrogated exactly perpendicular to the AS jet direction, otherwise V_{peak} is underestimated. Selection of the proper slice orientation can be challenging as the jet direction may vary with respect to the valve orifice. Thus, accurate prescription of flow acquisition is dependent on the correct operator visualization of the stenotic jet and can be challenging in valvular abnormalities associated with multiple or eccentric jets [7, 8]. Additionally, the jet direction may vary throughout the cardiac cycle, requiring compromises in accurate slice orientation. Although in-plane velocity mapping can help guide the correct slice plane prescription, and the operator should be trained to align the velocity encoding with the direction of the jet at end-systole, acquisition of extra datasets is time consuming and positioning may not be accurate. Indeed,

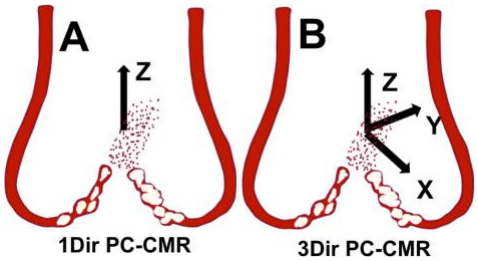


Fig. 1 Illustration of the advantage of 3Dir over 1Dir PC-CMR. While 1Dir PC-CMR only computes velocity in one direction (Z), 3Dir PC-CMR simultaneously computes velocities in 3 directions (X, Y, and Z)

flow analysis by 1Dir PC-CMR has already been shown to underestimate velocity measurements by up to 10% on average in comparison to TTE [9–11]. In this context, a rapid PC technique capable of multi-directional velocity quantification (Fig. 1b) would likely improve the accuracy of peak and mean velocity quantification and allow for more accurate estimation of aortic valve stenosis severity. Multi-directional velocity encoding would reduce operator dependency, would be robust to misalignments between imaging planes and flow jets, and would even be more resistant to the flow jet tilting dynamically during the cardiac cycle. Nonetheless, until recently, multi-directional acquisition has been precluded by long scan times, limiting its clinical implementation.

Previous studies have proposed the use of a two-dimensional three-directional phase contrast technique to assess aortic velocities in AS patients [7, 12]. In one study, the long scan time needed for multi-directional encoding hindered breath-hold imaging so multiple signal averages were acquired to reduce respiratory motion artifacts [7]. Parallel imaging permitted faster data acquisition in a single breath-hold in another study; however, a very long 19 heart-beat acquisition was still required while sacrificing spatial resolution [12]. Volumetric multi-directional imaging (4D flow) has also been proposed and would offer the additional advantage of expanded spatial coverage [13, 14] and has been demonstrated in the assessment of valve disease [15]. However, 4D flow currently suffers from long scan times and requires extensive post-processing, making it currently impractical for routine clinical application [16].

We recently described a data sampling strategy called VISTA [17] and an image reconstruction and processing method called ReVEAL [18] to exploit spatiotemporal sparsity and leverage the relationship between encoded and compensated images to enable highly accelerated PC-CMR. The ReVEAL technique (ReVEAL 3Dir PC-CMR) has been previously shown to achieve an 8 to 10 fold acceleration rate for 1Dir PC-CMR, reducing the acquisition time to a short breath-hold of 3 to 4 s. In the present work, we leverage the acceleration provided by the combination of VISTA and ReVEAL to enable 3Dir PC-CMR during a single breath-hold of less than 14 s.

The purpose of this study is to determine whether this faster technique capable of capturing 3 directions of velocity in a 2D image plane in a single breath-hold (3Dir PC-CMR) provides more accurate measurement of aortic velocity, in the setting of aortic stenosis, as compared with the traditional 1Dir PC-CMR, using TTE as the reference standard.

Methods

All patients 18 years old and older presenting for transthoracic echocardiographic evaluation in our institution were screened for eligibility from February 2014 to August 2015. Echocardiographic exams were performed as part of the routine care at the clinical echocardiographic laboratories. Inclusion criteria were age and a TTE positive for aortic valve calcification or any degree of aortic valve stenosis. Exclusion criteria encompassed uncontrolled atrial fibrillation, current pregnancy, poor echocardiographic image quality, claustrophobia and presence of pacemaker. Patients presenting with reduced ejection fraction (EF) were not excluded from the study since low flow/low gradient AS would similarly impact disease severity classification by either CMR or TTE. Patients meeting enrollment criteria were recruited for a research CMR within 3 months of their clinical TTE exam. Since aortic stenosis is expected to progress slowly (0.3 m/s or 0.1 mm^2 per year) [19, 20], no significant difference between TTE and CMR measures was expected due to progression of disease over this time. The local ethics committee approved this study, and a written informed consent was obtained from all participants.

TTE acquisition

All TTE exams were performed in the clinical echocardiography lab by experienced sonographers that hold certification from the American Registry for Diagnostic Medical Sonography according to standard lab protocol that follows guidelines set forth by the American Society of Echocardiography [3], using three different vendor machines (Philips, General Electric, and Siemens). Aortic velocity profiles were interrogated using continuous wave Doppler, and left ventricular outflow tract velocities were interrogated with pulsed wave Doppler. Aortic velocities profiles were acquired from different echocardiographic windows including the apical 3 chamber, apical 5 chamber, suprasternal notch as well as right parasternal view. In addition, the continuous wave Doppler non-imaging Pedoff probe was used to quantify the highest velocity. The envelope with the highest velocity was used for quantification of peak aortic velocities, peak and mean aortic gradients, velocity time integrals and aortic valve area using the continuity equation. Peak and mean transvalvular pressure gradients were calculated using the modified Bernoulli equation ($\Delta P = 4\ V^2$), where ΔP is pressure gradient and V is peak velocity. Mean gradient was calculated by integrating the equation over time. LVOT area (A_{LVOT}) was estimated by measuring the LVOT diameter, D, on a parasternal long-axis view according to $A_{LVOT} = \pi \cdot \left(\frac{D}{2}\right)^2$, assuming a circular LVOT shape. Then, aortic valve area was estimated by the continuity equation $AVA = A_{LVOT} * VTI_{LVOT}/VTI_{AV}$, where VTI is the velocity time integral at the LVOT (VTI_{LVOT}) and aortic valve (VTI_{AV}) levels. Echocardiographic data analysis was performed by the sonographer

at the time of the clinical TTE, and clinically reported valve hemodynamic measurements were utilized as the reference standard for comparison with CMR.

CMR acquisition

CMR was performed using a 1.5-Tesla CMR scanner (Avanto, Siemens Healthineers; Erlangen, Germany) and a 12-channel phased-array coil. Steady state free precession (SSFP) cine images were acquired in two orthogonal planes (3-chamber and LVOT views) for localization of aortic valve and visualization of systolic jets. Additionally, short-axis cine images covering the left ventricular cavity were acquired for stroke volume (SV) calculation using Simpson's Method.

1Dir PC-CMR and 3Dir PC-CMR data were acquired at three contiguous levels (0,1,2) just above the aortic valve, with acquisition planes oriented perpendicular to the aortic root anatomy (Fig. 2). Acquisition parameters are listed in Table 1. The center of the first acquisition plane (plane 0) was placed perpendicular to the tips of the aortic valve, using the perpendicular end-systolic three-chamber and LVOT cine images as a guide. The second and third planes were positioned just above plane 0, with no gap. Also a fourth plane was positioned just below the aortic annulus, at the level of the LVOT. A velocity encoding (V_{enc}) scout was first acquired using V_{enc} of 200, 300 and 400 cm/s to optimize the V_{enc} setting, followed by 1Dir PC-CMR acquisition. If velocity aliasing was detected on any 1Dir PC-CMR acquisition plane, additional flow images were acquired after increasing V_{enc} until no aliasing was observed. Subsequently, the same optimized V_{enc} was also applied to 3Dir PC-CMR acquisition at the same acquisition plane. The V_{enc} was set the same in all three encoded directions for 3Dir PC CMR in order to keep the echo time short as possible. V_{enc} ranged from 200 to 500 cm/s. 1Dir PC-CMR and 3Dir PC-CMR were collected in separate breath-holds. Balanced four-point encoding with prospectively undersampled VISTA sampling ($R = 8$) was used to collect data for 3Dir PC-CMR. Spatial resolution was matched between PC-CMR techniques. 1Dir PC-CMR was reconstructed online on the scanner using GRAPPA ($R = 2$), while 3Dir PC-CMR raw data was saved and reconstructed offline using Matlab (The Mathworks, Natick, MA, USA).

ReVEAL based 3Dir PC-CMR reconstruction

The undersampled k-space data were copied from the scanner and processed offline in Matlab. The data from each velocity encoding direction were paired with the velocity compensated data and processed using ReVEAL, which not only exploits the spatiotemporal structure in the image but also utilizes the redundancies between the encoded and the compensated images. The reconstruction process was repeated for three orthogonal encoding directions. The tuning parameters for ReVEAL, including the regularization strength, were adjusted using data acquired in one healthy volunteer (not shown) and were kept constant for all datasets included in this work. The reconstruction time for a 3Dir PC-CMR was 10 to 15 min/plane using CPU-based processing.

CMR post-processing

Valve contours were manually traced using the freely available software Segment version 2.0 R4494 (*http://segment.heiberg.se*) [21], and quantitative image analysis was performed using Matlab. Valve segmentation and flow data generation took up to 5 min per dataset. 3Dir PC-CMR peak velocity was calculated pixel by pixel using the equation $V = \sqrt{V_x^2 + V_y^2 + V_z^2}$. It is known that the peak velocity is susceptible to noise, and presence of even a single noisy pixel can compromise its accuracy. To eliminate pixels that resided outside the blood pool or were obviously corrupted by noise, minimum thresholds were set for total phase accumulation (temporal average of the phase) and magnitude. Reasonable magnitude and flow thresholds were empirically learned from

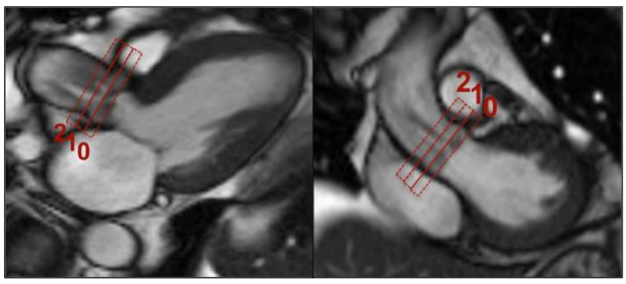


Fig. 2 Flow acquisition planes *(rectangles)* are depicted for both PC-CMR techniques. Note the presence of two aortic jets secondary to complex valve geometry. (see also Additional file 1)

Table 1 Imaging Parameters

Parameter	1Dir PC-CMR	3Dir PC-CMR
Temporal Resolution (ms)	52.25	37.12
TE (ms)	2.3	2.77
TR	5.23	4.64
Lines per segment	5	2
Flip Angle	25°	15°
Echo asymmetry	33% before echo	33% before echo
Bandwidth (Hz/pixel)	420	558
Venc (cm/s)	150–500	150–500
Slice Thickness (mm)	8.0	8.0
Triggering	Retrospective	Prospective
Matrix	144 × 192	128 × 160
FOV (mm)	284 × 374	250 × 313
Pixel dimensions (mm x mm)	1.97 × 1.95	1.95 × 1.96
Acceleration factor	GRAPPA R = 2	VISTA R = 8
Average scan time	17 s	10s

TE Echo time, *TR* repetition time, *Venc* Velocity encoding, *FOV* Field of view (phase x frequency encode directions)

one of the datasets and then uniformly applied to all datasets. After thresholding, the pixel presenting the greatest maximum velocity in each frame was selected to plot the peak velocity (V_{peak}) curve. The plane yielding the highest V_{peak} was selected for comparison with TTE. Mean velocity (V_{mean}) was calculated similar to the method used in echocardiography, by first finding the peak velocity in each temporal frame, and then averaging across the cardiac cycle. Peak and mean gradients were calculated using the modified Bernoulli equation similarly to TTE. Velocity time integrals (VTIs) were calculated by integrating aortic peak velocity curves over time. No correction of background phase offset was applied; however, a phase unwrapping algorithm was used to salvage datasets with obvious velocity aliasing. AVA estimations by CMR were performed based on two different approaches already presented elsewhere: AVA_{Cine} and AVA_{Flow}, both using VTI data from the aortic plane presenting the highest V_{peak} on PC imaging [10]. AVA_{Cine} uses SV data calculated by cine imaging (AVA_{Cine} = Cine SV/PC VTI_{AV}), while AVA_{Flow} uses SV quantification by PC-CMR at the same aortic level where the highest V_{peak} was present (AVA_{Flow} = PC SV/PC VTI_{AV}).

Statistical analyses were performed using MedCalc 14.8.1 (MedCalc Software, Ostend, Belgium). Variables were tested for normal distribution using the Kolmogorov-Smirnov Test. Linear regression was used for comparison between CMR and TTE measurements, and the Pearson correlation coefficient was reported. Additionally, agreement between CMR techniques and TTE was tested by Bland-Altman analysis and biases ± standard deviations were determined.

Results

A total of 23 patients (13 men, 10 women, median age 68y) were included in the study. The average time elapsed between TTE and CMR was 36 days (range: 0 to 86 days). The patient population exhibited a good distribution in terms of severity of aortic stenosis, even after exclusions, with 12 (52%) patients classified by TTE as having moderate or severe disease and the remaining having mild stenosis or calcific degenerative valve disease, but no stenosis. Additionally, 52% of patients also presented echocardiographic evidence of mild or moderate aortic regurgitation. Patient characteristics can be found on Table 2. Cardiovascular comorbidities were common, with hypertension affecting 91% and hyperlipidemia 83% of patients. Among all subjects, 35% presented symptoms thought to be related to valvular disease. Of note, controlled atrial fibrillation was present in 4 subjects and did not preclude CMR image acquisition. Data from two patients were not included in the analysis, one presenting mild and another presenting severe AS, due to severe aliasing in at least one 3Dir PC-CMR acquisition plane. Also, three more patients were excluded from specific parameter sub-analyses, one from SV derived parameter

Table 2 Patient Characteristics

Total number of patients	23 patients
Median age in years (range)	68 (27–85)
Gender – male, n (%)	13 (56%)
LVEF, % (TTE)	59 (37–71%)
LVEF ≤ 50%, n (%)	2 (9%)
HTN, n (%)	21 (91%)
Diabetes, n (%)	5 (22%)
Hyperlipidemia, n (%)	19 (83%)
Documented CAD	9 (39%)
Controlled atrial Fibrillation, n (%)	4 (17%)
AS related symptoms	8 (35%)
Valve Morphology	
Tricuspid, n (%)	19 (83%)
Bicuspid, n (%)	4 (17%)
Aortic Stenosis severity (TTE)	
No stenosis	3 (13%)
Mild, n (%)	7 (30%)[a]
Moderate, n (%)	9 (39%)
Severe, n (%)	4 (17%)[a]
Aortic Regurgitation (TTE)	
No regurgitation	11 (48%)
Mild, n (%)	12 (52%)

LVEF Left ventricular ejection fraction, *HTN* Systemic hypertension, *CAD* Coronary artery disease

[a]Two cases excluded from further analysis due to severe aliasing precluding successful phase unwrapping, one mild and one severe stenosis case

analyses due to lack of short-axis cine imaging and two from AVA analyses respectively due to significant subvalvar velocity acceleration and LVOT diameter overestimation, leading to incorrect AVA estimations by TTE.

Example magnitude, phase and speed 3Dir PC-CMR images in a patient with mild aortic stenosis are shown in Fig. 3 and Additional file 2.

Kolmogorov-Smirnov Goodness-of-Fit Test results showed normality of data distribution for all variables.

Although good correlations were observed between TTE and both 1Dir PC-CMR and ReVEAL based 3Dir-PC-CMR derived parameters, a significant improvement in all correlations was observed for 3Dir PC-CMR. Pearson's coefficients ranged from 0.61 to 0.81 for 1Dir PC-CMR and from 0.61 to 0.87 for 3DirPC-CMR. Table 3 summarizes the comparison of CMR techniques and TTE, with Pearson Correlation coefficients (r) and means + − standard deviations provided.

V_{peak} was higher in planes 0 and 1 than in plane 2 for both 1Dir and 3Dir PC-CMR techniques. Plane 0 presented highest V_{peak} in 24% of cases for 1Dir PC-CMR and 29% of cases for 3Dir PC-CMR while plane 1 presented highest V_{peak} in 57% of cases for 1Dir PC-CMR and 62% of cases for 3Dir PC-CMR. Discrepancies in planes presenting highest V_{peak} between the 1Dir and 3Dir techniques were found in 57% of cases; this may be explained by slight differences in the depth of expiration as well as slight physiological variations between heartbeats during acquisition.

V_{peak} was highly correlated with TTE for both 1Dir PC-CMR ($r = 0.81$) and 3Dir PC-CMR ($r = 0.87$); 1Dir PC-CMR tended to underestimate V_{peak} while 3Dir PC-CMR measured a higher V_{peak} than TTE. Average V_{peak} was 2.8 m/s for 1Dir PC-CMR, 3.17 m/s for 3Dir PC-CMR, and 3.0 m/s for TTE, with a mean difference of −0.18 m/s between 1Dir PC-CMR and TTE, and

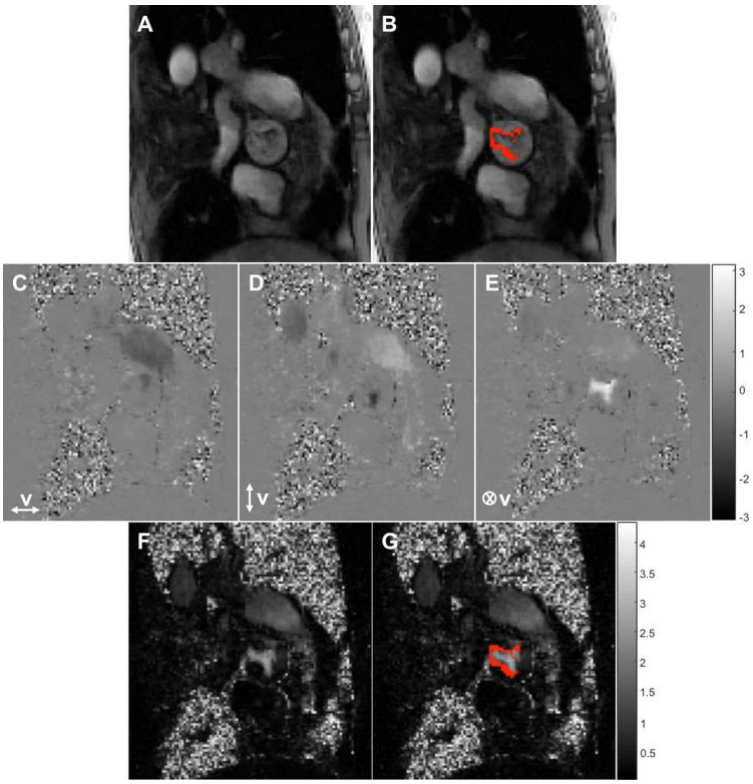


Fig. 3 Representative 3Dir PC-CMR images in a patient with mild aortic stenosis ($V_{peak} = 2.75$ m/s) using ReVEAL-based image recovery (see also Additional file 2). (**a**) The minimum magnitude image obtained by taking the pixel-wise minima across the magnitude images from different encodings, (**b**) the image in (**a**) with the thresholded pixels highlighted in red, (**c**, **d**, **e**) phase images in three encoding directions, Vx, Vy, Vz (**f**) the speed map and (**g**) the image in (**f**) with the thresholded pixels highlighted in red. The discarded pixels have either small magnitude (for one or more velocity components) or insignificant flow

Table 3 Comparison of 1Dir and 3Dir PC-CMR derived parameters with TTE

	1Dir PC-CMR x TTE				3Dir PC-CMR x TTE				Comparisons of r
	r	95% CI	*p*-value	Bias ± SD	*r*	95% CI	*p*-value	Bias ± SD	*p*-value
Vmean	0.77	0.50–0.90	<0.0001	−0.5 ± 0.4 m/s	0.80	0.56–0.91	<0.0001	−0.2 ± 0.4 m/s	0.6541
Vpeak	0.81	0.58–0.92	<0.0001	−0.2 ± 0.5 m/s	0.87	0.71–0.95	<0.0001	0.2 ± 0.4 m/s	0.5117
MG	0.79	0.55–0.91	<0.0001	−9.5 ± 9.3 mmHg	0.83	0.62–0.93	<0.0001	−2.9 ± 7.6 mmHg	0.7555
PG	0.78	0.53–0.91	<0.0001	−5.5 ± 13.3 mmHg	0.87	0.69–0.94	<0.0001	4.1 ± 11.2 mmHg	0.4270
VTI	0.72	0.41–0.88	0.0003	−3.9 ± 16.3 cm	0.80	0.56–0.91	<0.0001	1.6 ± 14.6 cm	0.5631
SV[a]	0.75	0.47–0.90	0.0001	9.7 mL ± 17.8 mL	0.81	0.57–0.92	<0.0001	−7. 4 mL ± 13.3 ml	0.6749
AVA_{Cine}	0.61	0.22–0.83	0.0056	0.31 ± 0.37 cm^2	0.61	0.21–0.83	0.0057	0.22 ± 0.33 cm^2	0.9939
AVA_{Flow}	0.64	0.27–0.85	0.0030	0.43 ± 0.32 cm^2	0.66	0.29–0.86	0.0023	0.09 ± 0.30 cm^2	0.9427

r Pearson's correlation coefficient; 95% confidence interval for r, *SD* standard deviation, *Vmean* Mean velocity, *Vpeak* peak velocity, *MG* Mean Gradient, *PG* peak gradient, *VTI* velocity time integral, *SV* stroke volume, AVA_{Cine} = SV cine/PC-CMR VTI AV, AVA_{Flow} = SV_{PC}/PC-CMR VTI AV
[a]SV correlation was compared to Cine SV

+0.17 m/s between 3Dir PC-CMR and TTE (Table 3 and Fig. 4). A subanalysis was performed comparing Vpeaks derived from the through-plane 3Dir PC-CMR (Vz direction) only with the vector sum of all velocity components (Fig. 5), to investigate the impact of misalignment on unidirectional velocity estimation using 3Dir Vz as an internal control. We found a mean difference of 0.03 m/s between speed and Vz. This mean difference, although small, reached statistical significance ($p = 0.0139$). The Bland-Altman plot in Fig. 5 demonstrates that the difference was non-zero in about 1/3 of the cases.

V_{mean} correlation with TTE was also higher for 3Dir PC-CMR, although a small negative bias was present for both techniques, with $r = 0.77$ and bias of −0.50 m/s for 1Dir PC-CMR and $r = 0.80$ and bias of −0.23 m/s for 3Dir PC-CMR. Scatter diagrams and Bland-Altman plots in Fig. 4 show that underestimations of velocities occurred in more severe cases where mean and peak velocities were higher, with a clear separation of the trend line from the equality line and increased scatter on the bland-Altman plot with higher velocities. A notable exception for this rule was 3Dir PC-CMR V_{peak}, which maintained good agreement, even in more severe cases.

Similar results were observed for mean and peak gradients. MG correlations increased from 0.79 to 0.83 from 1Dir PC-CMR to 3Dir PC-CMR versus TTE and from 0.78 to 0.87 for PG (Table 3). Again, a negative bias with a significant separation of the trend line from the equality line was observed for more severe cases, with a more significant negative bias of -10 mmHg for 1Dir PC-CMR MG in comparison to TTE (Fig. 6). However, 3Dir PC-CMR results maintained a mean difference near zero and narrower limits of agreement for both mean and peak gradients, as depicted on the Bland-Altman plots in Fig. 6.

CMR VTI data correlated well with TTE derived VTI (Table 3 and Fig. 7). Although correlation was superior for 3Dir PC-CMR ($r = 0.80$) in comparison to 1Dir PC-

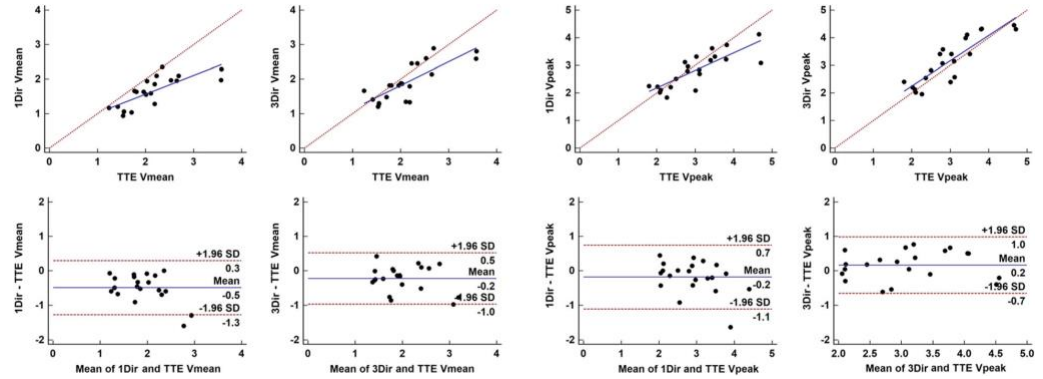


Fig. 4 Scatter and Bland-Altman plots of comparison between 1Dir PC-CMR and ReVEAL based 3Dir PC-CMR derived mean and peak velocities versus TTE. Note the underestimation of velocities in moderate-severe cases, with the exception of 3Dir PC-CMR peak velocities

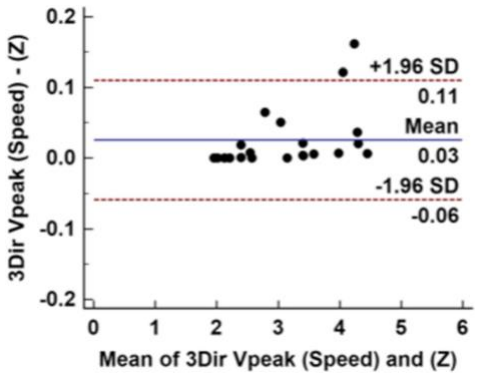


Fig. 5 Bland-Altman plot of comparison between 3Dir PC-CMR peak velocities derived from all three velocity components (3Dir PC-CMR speed) and the through-plane component (Z). Differences arise primarily from the 1/3 of the cases where speed was slightly higher than the unidirectional computed peak velocity

CMR ($r = 0.72$), the limits of agreement were still large for both techniques (±16.3 cm for 1Dir PC-CMR and ± 14.6 cm 3Dir PC-CMR). Stroke volumes measured from planes with highest velocities showed a good correspondence with stroke volume measurements by Simpson's volumetric analysis, although a systematic positive bias was observed for 1Dir PC-CMR (+9.7 ml) and a negative bias was observed for 3Dir PC-CMR (−7.4 ml) (Fig. 7).

Finally, moderate agreement was observed between CMR derived estimates of AVA and TTE, with r ranging from 0.61 to 0.66. However, all CMR methods overestimated AVA in comparison to TTE (Table 3). A positive mean bias was observed for both AVA_{Cine} and AVA_{Flow}, which ranged from + 0.09 to + 0.43 cm^2 (Table 3). Mean bias was the smallest (+0.09 cm^2) for 3Dir PC-CMR AVA_{flow} quantification (Fig. 8), but at the expense of SV underestimation by this technique.

When a sub-analysis was performed with only moderate and severe cases, 1Dir PC-CMR showed moderate correlations to TTE while 3Dir PC-CMR showed moderate to good correlations, with r ranging from 0.63 to 0.71 for 1Dir PC-CMR and from 0.69 to 0.83 for 3Dir-PC-CMR (Table 4). Although a drop in correlation coefficients was observed for both techniques, it was more pronounced for 1Dir PC-CMR correlations (Tables 3 and 4). Although modest, increase in Pearson's correlation in this sub-analysis was observed for both 1Dir and 3Dir PC-CMR AVA estimates.

In general, better correlations were observed for 3Dir PC-CMR and TTE. Despite that, the comparisons of Pearson's correlations between the techniques did not reach statistical significance, even in the sub-analysis of more severe cases, with p-values > 0.05 (Comparisons of r on Tables 3 and 4).

Discussion

Overall, good correlations were found between TTE, 1Dir PC-CMR and ReVEAL based 3Dir-PC-CMR parameters, with improvements in correlations observed for most 3Dir PC-CMR parameters.

The higher V_{peaks} measured by 3Dir PC-CMR can be explained by its multidirectional capability. Since 3Dir PC-CMR accounts for velocity in any direction, it may be more accurate than both 1Dir PC-CMR and TTE in the clinical assessment of AVS, since both techniques are sensitive to operator defined orientation of data acquisition. Similar trends in results from V_{peak}, MG and PG were observed, likely a result of the methods used to estimate mean and peak gradient by the Bernoulli equation, causing any velocity errors to be squared.

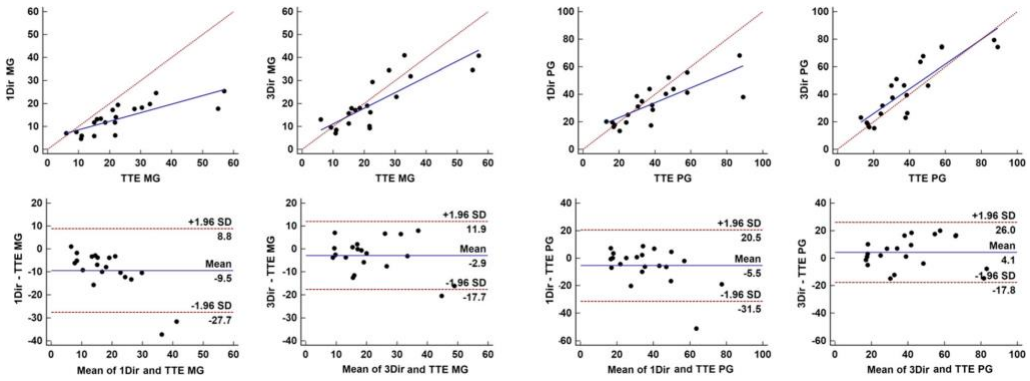


Fig. 6 Scatter and Bland-Altman plots of comparison between 1Dir PC-CMR and ReVEAL based 3Dir PC-CMR derived mean and peak gradients versus TTE. The same trend of results was observed for mean and peak gradients when compared to mean and peak velocities

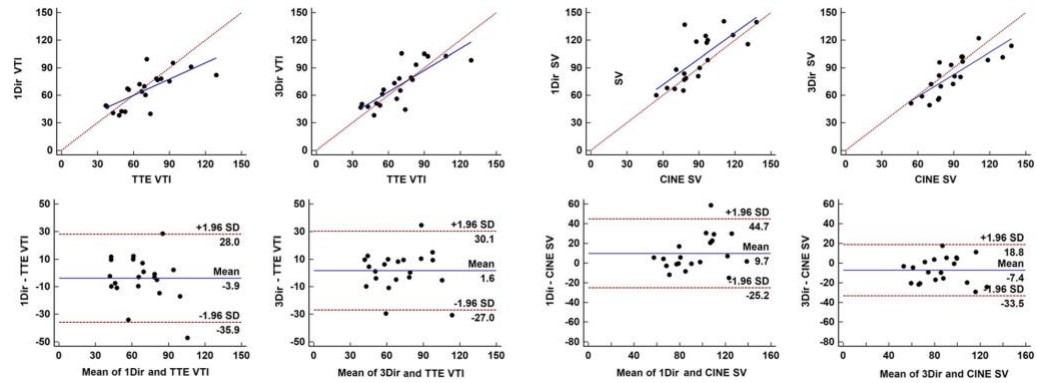


Fig. 7 Scatter and Bland-Altman plots of comparison between 1Dir PC-CMR and ReVEAL based 3Dir PC-CMR derived VTI versus TTE and SV results versus SSFP cine imaging

CMR V_{mean} and VTI calculations are inherently different from TTE calculations. While in TTE the velocity signal can come from anywhere along the acoustic beam path, CMR V_{mean} and VTI are derived from the pixels within a 2D planar region of interest.

AVA calculations from AVA_{flow} and AVA_{cine} approaches based on cine and PC-CMR at the aortic valve level are very attractive clinically, because cine imaging and aortic flows are already acquired routinely and do not require acquisition of additional LVOT data. CMR derived LVOT results have been previously shown to be extremely dependent on slice plane location within the LVOT [22]. On TTE, the Doppler sample volume is normally positioned in the LVOT where laminar flow is present, as the sample volume is moved away from the valve towards LV apex. Also, LVOT measures by TTE assume that LVOT has a homogeneous and flat velocity profile, while previous CMR work reveals that LVOT flow is skewed, with higher velocities found closer to the septum and lower velocities closer to mitral valve [23].

When data analysis included only moderate and severe AS cases, the discrepancy in correlations between 1Dir and 3Dir PC-CMR versus TTE were even more evident. This sub-analysis more clearly reflects the everyday clinical dilemma since patients have a higher probability of being referred for additional advanced imaging when TTE results are discrepant between each other and/or with clinical data, while mild cases are generally followed by TTE, a cheaper and more readily available technique. Thus, gains in PC-CMR accuracy in moderate and

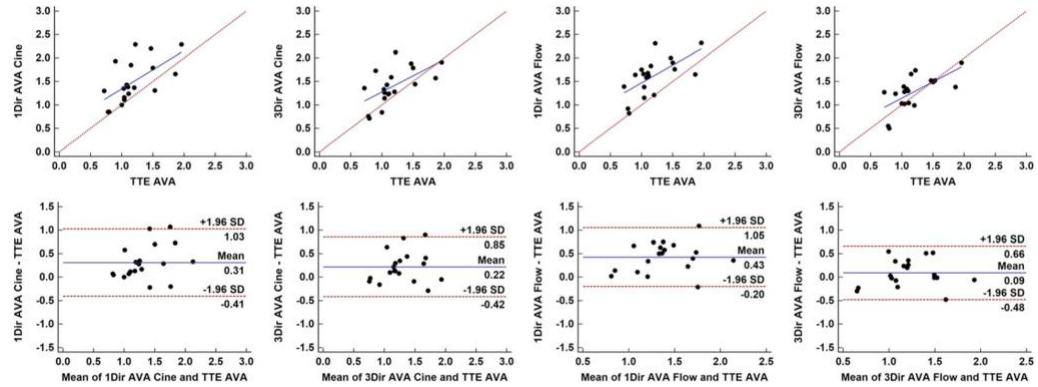


Fig. 8 Scatter and Bland-Altman plots of comparison between 1Dir PC-CMR and ReVEAL based 3Dir PC-CMR aortic valve area calculations versus TTE AVA estimates by the continuity equation

Table 4 Sub-analysis in the patient subgroup of moderate and severe aortic stenosis

	1Dir PC-CMR x TTE				3Dir PC-CMR x TTE				Comparisons of r
	r	95% CI	*p*-value	Bias ± SD	*r*	95% CI	*p*-value	Bias ± SD	*p*-value
Vmean	0.63	0.09–0.88	0.0276	−0.6 ± 0.5 m/s	0.76	0.33–0.93	0.0040	−0.3 ± 0.4 m/s	0.5852
Vpeak	0.70	0.22–0.91	0.0107	−0.4 ± 0.5 m/s	0.83	0.48–0.95	0.0009	0.2 ± 0.4 m/s	0.5229
MG	0.71	0.23–0.91	0.0093	−13.5 ± 10.5 mmHg	0.79	0.39–0.94	0.0022	−4.6 ± 8.6 mmHg	0.7048
PG	0.68	0.17–0.90	0.0151	−10.2 ± 15.4 mmHg	0.82	0.47–0.95	0.0011	3.9 ± 12.3 mmHg	0.4843
VTI	0.69	0.19–0.91	0.0128	−10.3 ± 16.0 cm	0.76	0.32–0.93	0.0045	−1.3 ± 15.0 cm	0.7726
SV[a]	0.64	0.11–0.89	0.0250	10.8 ± 21.7 ml	0.77	0.34–0.93	0.0037	−10.0 ± 15.7 ml	0.5958
AVA_{Cine}	0.70	0.17–0.91	0.0171	0.36 ± 0.39 cm2	0.69	0.16–0.91	0.0184	0.23 ± 0.35 cm2	0.9831
AVA_{Flow}	0.68	0.13–0.91	0.0216	0.46 ± 0.35 cm2	0.73	0.24–0.93	0.0099	0.06 ± 0.27 cm2	0.8197

r Pearson's correlation coefficient; 95% confidence interval for r, *SD* standard deviation, *Vmean* Mean velocity, *Vpeak* peak velocity, *MG* Mean Gradient, *PG* peak gradient, *VTI* velocity time integral, *SV* stroke volume. AVA_{Cine} = SV cine/PC-CMR VTI AV, AVA_{Flow} = SV_{PC}/PC-CMR VTI AV
[a]SV correlation was compared to Cine SV

severe AS cases may actually be more clinically relevant than in mild cases.

Although TTE is the clinical gold standard modality for assessment of AS due to its accuracy, portability, and reasonable cost, TTE has a number of limitations. Doppler interrogation of valve velocity should be performed in a direction parallel to flow, which requires the sonographer to search for the best acquisition window and for the best V_{peak} envelope by manipulating and tilting the transducer on the chest wall [3]. However, poor echocardiographic windows, unfavorable anatomic variations (valvular asymmetric openings, horizontal heart positions, etc.) or lung disease may preclude exact parallel orientation of the Doppler beam with the high-velocity aortic jets. Additionally, TTE frequently cannot directly visualize the stenotic valve opening with sufficient quality. TTE makes assumptions based on the geometric area of the LVOT and approximations with the continuity equation are used. For this reason, the area estimation by the continuity equation is considered to be effective and takes into account flow contraction through the stenotic orifice. When LVOT diameter is squared for calculation of LVOT cross sectional area, it becomes the greatest potential source of error in the continuity equation [3].

CMR, on the other hand, has unique advantages in comparison to TTE, since it does not suffer from unfavorable acquisition windows and can be acquired in any direction [6]. However, CMR is typically used clinically in the subgroup of patients with moderate and severe disease as an alternative to more invasive techniques (cardiac catheterization and transesophageal echo) when TTE results are equivocal. Our data showed that patients with moderate and severe disease may benefit the most from multidirectional acquisition, perhaps because severe jets may be more likely to be oriented in non-orthogonal directions with respect to the valve. Multidirectional velocity encoding makes prescription of the imaging plane less operator dependent [7]. Additionally, single direction encoding cannot accommodate a jet that changes direction across the cardiac cycle; in such cases any slice orientation is a compromise.

It has previously been suggested that 3Dir velocity encoding would be a more rigorous method to measure V_{peak}, but the increased acquisition time or severe compromises required in spatial and temporal resolution have prevented practical application. 4D flow has also been proposed as a slice orientation independent technique, but scan times as long as 7 to 15 minutes have been necessary to assess flow in aortic stenosis [13, 14]. The highly accelerated 3Dir PC-CMR cine images produced from the combination of ReVEAL and VISTA allow for multidirectional PC acquisition that is faster than current segmented 1Dir PC-CMR techniques. Importantly, ReVEAL is efficient enough to support 3Dir PC-CMR acquisition with adequate spatial and temporal resolution in a reasonable breath-hold without the need for EPI or other alternative k-space trajectories that can induce phase errors. The biggest current disadvantage of ReVEAL based 3Dir PC-CMR is the time required for iterative reconstruction, making it not ready for immediate and widespread clinical application. This limitation should be overcome in the future through implementation of optimized code on parallel computer hardware.

Our study was performed in a relatively small number of patients and has other limitations. First, TTE exams were not performed by a single observer in a controlled research setting. These were clinical echocardiography studies performed by a group of experienced sonographers who routinely perform clinical TTE studies at our institution, strictly following current guidelines [3]. We believe this scenario better reflects the everyday practice, and in the future the performance of 3Dir PC-CMR should be evaluated in a routine clinical setting and performed by MR technologists. Another potential

limitation of the technique is that the Venc setting for the in-plane directions, where velocities are expected to be relatively low, must be a compromise between the optimal dynamic range provided by lower Venc, and the immunity to dephasing errors afforded by higher Venc. In our study we set the in-plane Venc equal to the through plane Venc, anticipating that dephasing due to acceleration and higher order motion terms would be problematic if the TE were extended to achieve lower Venc. Optimal setting of Venc and TE may require additional investigation.

Conclusions

In conclusion, we have demonstrated in a small cohort of patients with aortic stenosis that 3-directional velocity encoding can be achieved with reasonable spatial resolution, temporal resolution, and scan time. An improvement in flow derived parameter correlations were observed between 3Dir PC-CMR and TTE, when compared to 1Dir PC-CMR. This was expected as 3Dir PC-CMR accounts for velocity in all directions as opposed to TTE and 1Dir PC-CMR, which both measure velocity in only one operated-defined direction. Multi-directional flow imaging might thus outperform TTE, particularly in patients with eccentric or multiple jets.

Additional files

Additional file 1: Movie showing jets changing direction across the cardiac cycle and corresponding through-plane phase images. (GIF 6246 kb)

Additional file 2: Movie showing 3Dir ReVEAL based PC-CMR magnitude, phase (Vx, Vy, Vz) and speed images in this same mild aortic stenosis case. (GIF 3010 kb)

Abbreviations

AS: Aortic stenosis; AVA: Aortic valve area; CAD: Coronary artery disease; CMR: Cardiovascular magnetic resonance; EF: Ejection fraction; GRAPPA: Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisitions; HTN: Hypertension; LVOT: Left ventricular outflow tract; MG: Mean gradient; PC: Phase contrast; PG: Peak gradient; ReVEAL: Reconstructing velocity encoded MRI with Approximate message passing aLgorithms; SSFP: Steady state free precession; SV: Stroke volume; TE: Echo time; TTE: Transthoracic echocardiography; V_{enc}: Velocity enconding; VISTA: Variable density incoherent spatiotemporal acquisition; Vmean: Mean velocity; V_{peak}: Peak velocity; VTI: Velocity time integral

Acknowledgements

Not applicable.

Funding

Research reported in this publication was supported by The National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering of the National Institutes of Health under award number R21EB021655 and by The Robert F. Wolfe and Edgar T. Wolfe Foundation. The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the National Institutes of Health.

Availability of data and materials

All data generated and analyzed during this study are available from the corresponding author upon request.

Author's contributions

JSS conceived the study, formulated the imaging protocol, screened, enrolled and consented patients, was responsible for data acquisition and processing, contributed to data analysis, and wrote the manuscript. MS contributed to imaging reconstruction and data analysis. AVR contributed to sequence development, imaging reconstruction, and data analysis. NJ contributed to sequence development, conceived the study, formulated the imaging protocol, screened, enrolled and consented patients, and contributed to data analysis. DS screened, enrolled and consented patients. YL contributed to imaging reconstruction. JAD contributed to data analysis. CER conceived the study and contributed to data analysis. SVR contributed to data analysis and human studies. LCP contributed to sequence development and imaging reconstruction. RA contributed to sequence development, imaging reconstruction, and data analysis. OPS contributed to sequence development, conceived the study and formulated the imaging protocol, contributed to data analysis. All authors read and approved the final manuscript.

Authors' information

Not applicable.

Competing interests

Ning Jin is employed by Siemens Medical Solutions, Inc.
SVR and OPS receive research support from Siemens.

Consent for publication

All authors have approved the final manuscript and give consent for publication.

Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the Biomedical Sciences Institutional Review Board at the Ohio State University under the protocol 2010H0276. All participants signed an informed consent form.

Author details

[1]Dorothy M. Davis Heart and Lung Research Institute, The Ohio State University, Columbus, OH, USA. [2]InCor Heart Institute, University of São Paulo Medical School, São Paulo, SP, Brazil. [3]Department of Electrical and Computer Engineering, The Ohio State University, Columbus, OH, USA. [4]Siemens Healthcare, Erlangen, Germany. [5]Department of Internal Medicine, Division of Cardiovascular Medicine, The Ohio State University, Columbus, OH, USA. [6]Department of Radiology, The Ohio State University, 460 W. 12th Avenue, room 320, 43210 Columbus, OH, USA.

Received: 19 October 2016 Accepted: 10 February 2017
Published online: 07 March 2017

References

1. Martinsson A, Li X, Andersson C, Nilsson J, Smith JG, Sundquist K. Temporal trends in the incidence and prognosis of aortic stenosis: a nationwide study of the Swedish population. Circulation. 2015;131(11):988–94.
2. Saikrishnan N, Kumar G, Sawaya FJ, Lerakis S, Yoganathan AP. Accurate assessment of aortic stenosis: a review of diagnostic modalities and hemodynamics. Circulation. 2014;129(2):244–53.
3. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. J Am Soc Echocardiogr. 2009;22(1):1–23. quiz 101–102.
4. Otto CM. Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention. J Am Coll Cardiol. 2006;47(11):2141–51.
5. Senior R, Dwivedi G, Hayat S, Lim TK. Clinical benefits of contrast-enhanced echocardiography during rest and stress examinations. Eur J Echocardiogr. 2005;6 Suppl 2:S6–13.
6. Kumar A, Patton DJ, Friedrich MG. The emerging clinical role of cardiovascular magnetic resonance imaging. Can J Cardiol. 2010;26(6):313–22.
7. Hodnett PA, Glielmi CB, Davarpanah AH, et al. Inline directionally independent peak velocity evaluation reduces error in peak antegrade velocity estimation in patients referred for cardiac valvular assessment. AJR Am J Roentgenol. 2012;198(2):344–50.
8. Schubert T, Bieri O, Pansini M, Stippich C, Santini F. Peak velocity measurements in tortuous arteries with phase contrast magnetic resonance imaging: the effect of multidirectional velocity encoding. Investig Radiol. 2014;49(4):189–94.

9. Caruthers SD, Lin SJ, Brown P, et al. Practical value of cardiac magnetic resonance imaging for clinical quantification of aortic valve stenosis: comparison with echocardiography. Circulation. 2003;108(18):2236–43.
10. O'Brien KR, Gabriel RS, Greiser A, Cowan BR, Young AA, Kerr AJ. Aortic valve stenotic area calculation from phase contrast cardiovascular magnetic resonance: the importance of short echo time. J Cardiovasc Magn Reson. 2009;11:49.
11. Defrance C, Bollache E, Kachenoura N, et al. Evaluation of aortic valve stenosis using cardiovascular magnetic resonance: comparison of an original semiautomated analysis of phase-contrast cardiovascular magnetic resonance with Doppler echocardiography. Circ Cardiovasc Imaging. 2012; 5(5):604–12.
12. Liu X, Weale P, Reiter G, et al. Breathhold time-resolved three-directional MR velocity mapping of aortic flow in patients after aortic valve-sparing surgery. J Magn Reson Imaging. 2009;29(3):569–75.
13. Nordmeyer S, Riesenkampff E, Messroghli D, et al. Four-dimensional velocity-encoded magnetic resonance imaging improves blood flow quantification in patients with complex accelerated flow. J Magn Reson Imaging. 2013;37(1):208–16.
14. Garcia J, Markl M, Schnell S, et al. Evaluation of aortic stenosis severity using 4D flow jet shear layer detection for the measurement of valve effective orifice area. Magn Reson Imaging. 2014;32(7):891–8.
15. Marsan NA, Westenberg JJ, Ypenburg C, et al. Quantification of functional mitral regurgitation by real-time 3D echocardiography: comparison with 3D velocity-encoded cardiac magnetic resonance. J Am Coll Cardiol Img. 2009; 2(11):1245–52.
16. Dyverfeldt P, Bissell M, Barker AJ, et al. 4D flow cardiovascular magnetic resonance consensus statement. J Cardiovasc Magn Reson. 2015;17:72.
17. Ahmad R, Xue H, Giri S, Ding Y, Craft J, Simonetti OP. Variable density incoherent spatiotemporal acquisition (VISTA) for highly accelerated cardiac MRI. Magn Reson Med. 2015;74(5):1266–78.
18. Rich A, Potter LC, Jin N, Ash J, Simonetti OP, Ahmad R. A Bayesian model for highly accelerated phase-contrast MRI. Magn Reson Med. 2016;76(2):689–701.
19. Palta S, Pai AM, Gill KS, Pai RG. New insights into the progression of aortic stenosis: implications for secondary prevention. Circulation. 2000;101(21): 2497–502.
20. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. Circulation. 1997;95(9):2262–70.
21. Heiberg E, Sjogren J, Ugander M, Carlsson M, Engblom H, Arheden H. Design and validation of Segment-freely available software for cardiovascular image analysis. BMC Med Imaging. 2010;10:1.
22. Yap SC, van Geuns RJ, Meijboom FJ, et al. A simplified continuity equation approach to the quantification of stenotic bicuspid aortic valves using velocity-encoded cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson. 2007;9(6):899–906.
23. Garcia J, Kadem L, Larose E, Clavel MA, Pibarot P. Comparison between cardiovascular magnetic resonance and transthoracic Doppler echocardiography for the estimation of effective orifice area in aortic stenosis. J Cardiovasc Magn Reson. 2011;13:25.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit

BioMed Central

7.2 Artigo científico 2:

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

EVALUATION OF MYOCARDIAL STRAIN AND T1 MAPPING IN PATIENTS WITH DIFFERENT DEGREES OF AORTIC STENOSIS AND CORRELATION TO OUTCOME.

Journal:	*Arquivos Brasileiros de Cardiologia*
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Original Article
Subject/Field of study:	Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging
Type of Study:	Single-center Study
Keywords - Please find your keywords from the following lists http://decs.bvs.br/ and http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh.:	Aortic Stenosis, Strain, T1 mapping, Echocardiography, Cardiac Magnetic Resonance

SCHOLARONE™
Manuscripts

AVALIAÇÃO DO STRAIN MIOCÁRDICO E MAPEAMENTO T1 EM PACIENTES COM DIFERENTES GRAUS DE ESTENOSE AÓRTICA.

EVALUATION OF MYOCARDIAL STRAIN AND T1 MAPPING IN PATIENTS WITH DIFFERENT DEGREES OF AORTIC STENOSIS AND CORRELATION TO OUTCOME.

Juliana Serafim da Silveira[1,2], Matthew Smyke[3], Debbie Scandling[3], Ning Jin[4], Rizwan Ahmad[3], Orlando Paul Simonetti[3], Carlos Eduardo Rochitte[1].

[1] Instituto do Coração – Universidade de São Paulo, [2] Hospital Pró-Cardíaco – United Health Group Brasil, [3] Dorothy M. Davis Heart and Lung Resarch Institute,The Ohio State University, [4] Siemens Healthcare, Erlangen, Germany.

Título resumido: Strain e Mapa T1 na Estenose Aórtica.

Short title: Strain and T1 Mapping in Aortic Stenosis.

Palavras-Chave: Estenose aórtica**,** Strain, Mapa T1, Ecocardiograma, Ressonância Magnética Cardíaca.

Key-words: Aortic Stenosis, Strain, T1 mapping, Echocardiography, Cardiac Magnetic Resonance.

For Review Only

Abstract

Background

Intervention in aortic stenosis (AS) is currently based on the development of symptoms or ventricular dysfunction. Earlier non-invasive markers of disease progression are of great clinical interest.

Objectives

The objective of this study was to analyze T1 mapping and strain in different degrees of aortic stenosis, and explore their prognostic value.

Methods

Patients with variable degrees of AS and 10 controls prospectively enrolled. Cardiac magnetic resonance (CMR) was performed both in patients and controls, while transthoracic echocardiography (TTE) was acquired as part of the clinical workup.

Results

Out of 45 patients enrolled, 31 underwent full analyses. Age of controls (31 ± 9.8 years) was lower than in the patient cohort (68 ± 10.5 years); all patients had preserved left ventricular ejection fraction (LVEF > 55%). There was progressive increase in T1 from controls to patients with increasing degrees of AS ($p<0.05$). There was also an improvement in peak systolic global radial (GRS) and circumferential (GCS) strain from controls to patients ($p=0.017$ and 0.027), while global longitudinal strain (GLS) remained practically unchanged ($p=0.457$). The 5-year overall survival (OS) and event-free survival (EFS) were 83.9% (95% CI, 77.3-90.5) and 48.0% (95% CI, 39.0-57.0), respectively.

For Review Only

LVEF and native T1 were independent predictors of EFS (HR 1.159, 95%CI 1.043-1.287, p=0.006 and HR 1.018, 95%CI 1.006-1.030, p=0.003, respectively); only native T1 independently predicted OS (HR 1.022, 95%CI 1.004-1.039, p=0.013).

Conclusion

CMR-derived native T1 was an independent predictor of clinical outcomes, and could become an early imaging parameter to guide treatment in patients with AS.

For Review Only

1. Introduction:

Aortic stenosis (AS) has become the most common valvular disease resulting in surgical intervention, and its prevalence is increasing with the ageing population (1). AS results in longstanding pressure overload, which causes myocardial hypertrophy, cell loss, enlargement of the interstitial space and fibrosis, followed by left ventricular (LV) impairment, reduced LV ejection fraction (EF), heart failure and adverse cardiovascular events (2). Accurate assessment of stenosis severity and the presence of symptoms are important factors to guide therapy (3). Current guidelines indicate intervention in symptomatic severe AS, in asymptomatic severe AS with LV dysfunction (LVEF< 50%), or if symptoms are triggered by an exercise stress test (4, 5) . However, current timing of intervention based on disease severity and symptoms may not be optimal for long-term outcome (2, 6, 7). For this reason, there is growing interest in the identification of earlier markers of myocardial dysfunction, which should precede cardiac decompensation. Preferably, those markers of disease progression should be widely available and assessed non-invasively. Thus, imaging markers are of great interest.

Currently, transthoracic echocardiography (TTE) is the non-invasive modality of choice for the evaluation of AS severity (3). Strain analysis by TTE was described as a predictor of symptom development in asymptomatic AS and a powerful predictor of outcome (2). In a recent meta-analysis, reduced GLS < 15% was related to subclinical dysfunction and associated with reduced survival (8).

Cardiovascular magnetic resonance (CMR) has also provided new valuable information regarding LV responses to AS. CMR has emerged as robust one-stop-shop diagnostic

For Review Only

modality to explore disease severity, either through assessment of hemodynamics by cine and phase-contrast (PC) imaging, or through non-invasive tissue characterization by T1 mapping and late gadolinium enhancement (LGE), the latter being unique to CMR (9). Focal myocardial scar on LGE was present in various degrees of AS and was independently associated with mortality (10, 11). However, stratifying intervention based on presence of LGE may be too late since focal fibrosis was shown to be irreversible after aortic valve replacement (AVR), and even a small amount of scar was associated with increased risk of all-cause cardiovascular mortality (10). Diffuse fibrosis can be assessed by T1 mapping and was reported as being reversible with treatment (12, 13). CMR-derived strain has also become more automated and widely available with feature tracking (FT) analysis of routinely acquired cines, and could serve to unveil subclinical dysfunction (10). Finally, newer multidirectional flow PC techniques were shown to overcome the underestimation of flow parameters in comparison to the widely available unidirectional PC technique (14-16). Currently, there is limited data evaluating the relationship between AS severity and LV strain, T1 mapping and flow parameters.

The objective of this study was to explore differences in T1 mapping and strain in a cohort of patients with different degrees of AS in comparison to a control group, and correlate T1 mapping and strain data to outcome.

For Review Only

2. Methods:

Study Population

Patients undergoing a clinically indicated transthoracic echocardiogram (TTE) in our institution between February 2014 and August 2015 were screened for inclusion and were prospectively recruited. Inclusion criteria were age (≥18 years old) and presence of any degree of AS or calcific aortic degenerative disease. Exclusion criteria were as follows: (1) poor echocardiographic image quality; (2) previously known claustrophobia; (3) uncontrolled atrial fibrillation; (4) pregnancy, (5) presence of metallic implants which contraindicated a CMR scan, and (6) other significant valvular heart disease (moderate or severe). Ten healthy volunteers with no known cardiovascular disease or other comorbidities were also recruited as controls to undergo a CMR research scan. Patient's hospital records were used to obtain clinical data and to enable prospective follow-up. The Institutional Ethics Committee approved this study and all subjects gave written informed consent.

TTE acquisition and analysis

TTE was performed in patients as clinically indicated and acquired as part of the clinical workup. Studies were routinely performed at the echocardiographic institutional laboratories according to the recommendations of the American Society of Echocardiography (17). Images were acquired by experienced sonographers certified by the American Registry for Diagnostic Medical Sonography, using various vendor machines (General Electric, Philips and Siemens) available at our institution. LV diameters, end-diastolic volumes (EDV), end-systolic volumes (ESV), LV mass, stroke volume (SV), ejection fraction (EF), aortic valve peak velocities (Vmax), mean gradients

For Review Only

(MG) and effective aortic valve area (AVA) were calculated as recommended (17). LV global longitudinal end-systolic strain (GLS) quantification was performed offline using fully automated speckle tracking software (AutoSTRAIN; TomTec Imaging Systems, Unterschleissheim, Germany) based on automatic contour detection of three apical long axis views (Figure 1). Tracking quality was assessed visually and contours were edited as necessary after visual inspection (JSS) (7). Segments that could not be tracked properly after manual adjustment were rejected. Peak systolic values from the 16-segment model were averaged to obtain peak systolic GLS (Figure 1) (18).

CMR acquisition and analysis

CMR scan was performed in a 1.5-Tesla scanner (Avanto, Siemens Healthineers; Erlangen, Germany) using a 12-channel phased-array coil, within 3 months of the clinically indicated TTE. The CMR protocol included breath-hold steady state free precession (SSFP) cine imaging, modified look-locker inversion recovery (MOLLI) T1 mapping, unidirectional standard phase-contrast (1Dir PC-CMR) flow imaging and a novel 3-directional phase-contrast (3Dir PC-CMR) flow technique. There was no contrast material administration, either to the patients or to the volunteers. Acquisition details, protocol and post-processing were as follows:

(1) Cine SSFP imaging: One to three standard cine SSFP long-axis (LA) slices (3 chamber, 2 chamber and 4 chamber views) and a stack of contiguous short-axis (SA) slices fully covering the LV were acquired. Cine SSFP acquisition parameters were: temporal resolution (TR) = 53 ms, echo time (TE) = 1,1 ms, flip angle= 90°, 20 phases, slice thickness= 8 mm, slice gap = 2 mm, acquisition matrix =104 x 128, and field of view = 340 x 400 mm. SA cines were processed for LV volumes

For Review Only

and function on a Leonardo workstation using dedicated cardiac function analysis software (Argus, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) using Simpson's Method. CMR-derived strain was measured using 2-dimensional feature tracking of the SSFP cine images. Global longitudinal (GLS), circumferential (GCS) and radial (GRS) strain quantification was performed using a dedicated software (cvi42 version 5, Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Canada). Endocardial and epicardial contours were manually traced on user defined end-diastolic SA and LA cines, and the software algorithm then automatically tracked throughout the whole cardiac cycle (Figure 2A). Basal SA slices not containing 360°of blood pool surrounded by myocardium, and the most apical SA slices not containing blood pool, were excluded from the analysis. Myocardial tracking was visually assessed for adequacy and myocardial contours were corrected if necessary, and then tracking analysis was repeated (Figure 2A). By convention, GLS and GCS results are expressed as negative values, indicating relative shortening. Thus, lower values indicate more deformation.

(2) T1 mapping: a single, mid-ventricular short axis MOLLI T1 map was acquired using the following imaging parameters: TR = 2.9 ms, TE = 1,1 ms, flip angle = 35°, slice thickness = 8-mm, acquisition matrix = 256 x 144, and field of view 340 x 400. ECG gating with 3-3-5 scheme was performed and T1 maps were automatically generated in-line with motion correction and a map generation algorithm. T1 measurements were performed on a Leonardo workstation by manually drawing regions of interest (ROIs) both in the interventricular septum (T1 septum) and

For Review Only

along the whole myocardial circumference (T1 global), avoiding the borders between myocardium and blood pool or epicardial fat (Figure 2B-C).

(3) 1Dir and 3Dir PC-CMR acquisitions were performed at three contiguous levels just above the aortic valve. Flow protocol and processing details are described elsewhere (15).

Statistical analysis

Analyses were carried out using IBM SPSS Statistics 20 for Windows (SPSS, Inc. Chicago, Il) and MedCalc version 20.027 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium). Continuous variables were tested for normality with the Kolmogorov-Smirnov test and are presented by mean ± standard deviation. Categorical variables are represented as frequency (n) and percentage of the sample. Differences among groups were tested with unpaired t-test to compare controls vs. patients. One-way ANOVA followed by the Tukey *post hoc* test was used for analyses for three or more groups (controls, mild, moderate and severe AS). Bivariate Spearman's correlation was run between continuous variables. Survival was estimated using the Kaplan-Meier method. Overall survival (OS) was defined as the time between date of patient consent and death, while event-free survival (EFS) was defined as the time between consent and death or aortic valve replacement, whichever occurred first. Patients that did not experience an event were censored at the date of last follow up. Variable analyses for OS and EFS were performed using the log-rank method for categorical variables and Cox proportional hazard models for continuous variables. Multivariate COX regression analysis was undertaken to evaluate the relationship of Native T1, TTE GLS and clinical outcomes, adjusted for baseline variables of age, BMI and CMR-derived LVEF. To illustrate the prognostic value of native T1 in a

For Review Only

survival plot, a categorical variable defined by low (below the median) and high (equal or above median) was created. For all statistical tests probability values < 0.05 were considered significant.

For Review Only

3. Results:

Study population

A total of 45 patients were included. Out of the 45 patients, 14 were excluded for the following reasons: (1) two consented patients did not undergo CMR due to claustrophobia; (2) two CMR scans were prematurely interrupted and cine SSFP images and T1 mapping were not acquired; (3) six patients were excluded due to previous infarct causing wall motion abnormalities on cine SSFP images (4) one due to congenital heart disease, (5) two due to conduction abnormalities affecting septal motion; (6) and one due to Fabry disease fortuitously discovered by T1 mapping at the time of the study. Thus, data from a subgroup of 31 patients underwent full analyses. Global native T1 measurement for 1 additional patient was excluded from further analyses due to significant artifacts on the LV lateral wall, which specifically affected the global T1 measurement.

Patient baseline characteristics before and after exclusions are summarized in Table 1. Age of controls (31 ± 9.8 years) was significantly lower than in the patient cohort (68 ± 10.5 years), $p<0.0001$. Age, gender, BSA and degree of stenosis were not significantly different between AS populations before and after exclusions (Table 1). The percentage of asymptomatic and symptomatic patients was similar before and after exclusions. Twenty-three out of 31 patients were asymptomatic (New York Heart Association functional classification - NYHA I), 7 were symptomatic (NYHA II or III), and in 1 patient NYHA classification was not available due to comorbidities (patient in a wheelchair). Of note, all patients had preserved LV systolic function (EF > 55%) after exclusions.

For Review Only

Functional and Strain Analysis

There was progressive increase in LVEF, and decrease in indexed EDV (EDVi) and ESV (ESVi) from controls to patients with different degrees of AS, while indexed SV (SVi) non-significantly decreased with the progression of the disease. Indexed mass (Mass(i)) increased from controls to AS patients (p=0.046), and was fairly similar between patient subgroups (Table 2, Figures 3A-E). Statistically significant differences were found from controls to patient subgroups for LVEF (p=0.008), ESVi (p=0.012) and LV Mass(i) (p=0.048), while differences in LV EDVi were at the margin of statistical significance (p=0.06). Differences were more prominent from controls to patients with severe AS for LVEF (p=0.005, Figure 3A), and ESVi (p=0.011, Figure 3C).

CMR-derived GLS marginally decreased from controls to patient subgroups (Figure 3F). However, differences were minimal and not statistically significant (Table 2). Compared to controls, patients with AS had significantly higher CMR GRS and lower GCS (Table 2, Figure 3G-H), and differences were statistically significant when controls were compared to all patients (GRS p=0.017, and GCS p=0.027). TTE derived GLS was not significantly different from patients with mild (-14.9 ± 3.8), moderate (-15.5 ± 2.3) and severe (-15,1 ± 2.8) AS (p=0.870).

Correlations between TTE and CMR-derived strain vs. functional and flow parameters were also explored (Table 3). There was a statistically significant strong inverse correlation between TTE GLS and EF (ρ= -0.43, p=0.016), and a moderate positive correlation between TTE GLS and ESVi (ρ=0.40, p=0.027). A similar trend was observed between CMR GLS and EF (ρ=-0.35, p=0.051) and vs. ESVi (ρ=0.39, p=0.032). CMR GRS positively correlated to EF (ρ=0.72, p<0.0001), and negatively correlated to EDVi,

For Review Only

ESVi and Mass(i) (ρ -0,68 to -0.52, p ≤ 0.003) while the inverse was observed for CMR GCS (Table 3). A strong inverse correlation was observed from CMR GCS to EF (ρ= -0.74, p<0.0001), and moderate positive correlations to EDVi, ESVi and Mass(i) (ρ =0.50 to 0.69, p ≤ 0.004). When TTE and CMR-derived GLS were compared, a statistically significant moderate correlation was observed (ρ=0.49, p=0.005). No significant correlation was found between strain and flow derived parameters (p>0.05).

Native T1

There was progressive increase in native T1 from controls to patients with different degrees of AS (Table 2). A statistically significant difference was found between native T1 from controls to patients with moderate AS, either measured globally (p=0.036) in a mid-SAX slice (Figure 4A), or at the septum (p=0.041) (Figure 4B). When comparison was performed between controls and all patients, significant differences were also found for both T1 septum (p=0.018), and T1 (global (p=0.008) (Table 2).

When correlations between native T1 and functional and flow parameters were explored (Table 3), significant correlations were observed between T1 septum and MG for both 1Dir and 3Dir PC-CMR (ρ = 0.38 and 0.50, p ≤ 0.05), and between T1 global and 3Dir PC-CMR MG (ρ = 0.46, p ≤ 0.05). Weak, non-significant correlations (ρ ≤ 0.35, p ≤ 0.2) were observed between T1 and the remaining TTE and PC-CMR-derived flow parameters. No significant correlation was found between native T1 and functional or strain parameters (p>0.05).

Symptomatic versus Asymptomatic Patients

Comparisons were also performed between symptomatic versus asymptomatic patients (Table 4). Only CMR GLS reached statistically significant difference (p=0.036).

For Review Only

Outcome Analysis

After a median follow-up time of 86.1 months (95% CI, 84.7-87.5), 8 deaths were documented and 17 patients underwent AVR (14 surgical AVR and 3 TAVR). The 5-year OS was 83.9% (95% CI, 77.3-90.5); median OS was not reached. The median EFS was 53.9 months (95% CI, 39.2-68.6), and 5-year EFS was 48.0% (95% CI, 39.0-57.0).

Twenty-two variables were compared according to clinical outcome, including age, BMI, echocardiographic and CMR parameters. In univariate analysis, EFS was significantly associated with EF (p=0.041) and native T1, either measured globally (p= 0.019) or at the septum (p= 0.012). Other factors significantly associated with EFS were aortic flow parameters (Vmax, MG and PG) either quantified by TTE, 1Dir or 3Dir PC-CMR (p <0.0001) (Table 5). In the univariate analysis for OS, age (p=0.034) and septum native T1 (p=0.038) reached statistical significance. Survival curves are summarized in Figure 5.

In multivariate analysis, native T1 emerged as an independent predictor of EFS, either measured globally (HR 1.018, 95% CI 1.006-1.030, p=0.003), or at the septum (HR 1.016, 95% CI 1.006-1.026, p=0.002), along with LVEF (HR 1.159, 95% CI 1.043-1.287 and HR 1.151, 95% CI 1.041-1.271, p=0.006, respectively) (Table 6A,B). Only native T1 remained significant for OS, either measured globally (HR 1.021, 95% CI 1.003-1.040, p=0.025) (Table 6A), or at the septum (HR 1.022, 95% CI.1.004-1.039, p=0.013 (Table 6B).

For Review Only

4. Discussion:

To our knowledge, the current study is the first to explore changes in CMR-derived GCS, GRS and GLS across controls and all degrees of AS severity, and to correlate traditional TTE derived flow and strain parameters with CMR-derived 1Dir, 3Dir PC-CMR, strain and native T1 in a prospective cohort of patients with variable degrees of AS.

CMR functional and strain differences seen across controls and patients in the current cohort reflect the classically described, progressive adaptive response of the LV to an increased systolic pressure during the compensated phase of the disease (19-22). Increase in LV wall stress due to valve narrowing and progressive pressure overload leads to increase in LV mass and wall thickness, and decrease in LV cavity (concentric remodeling and hypertrophy). Thus, a decrease in EDV, ESV, and SV supervene, while LVEF remains within a normal range (19-22). It has been suggested by several authors that reduced GLS might unveil subtle systolic dysfunction, while EF is still preserved (2, 23, 24). Differences in GLS between controls and patient groups in our cohort were not significant, while there was a significant increase in GRS and GCS from controls to patients. The increase in GRS and GCS may play a role on the maintenance of LVEF within normal limits, while GLS probably remained relatively unadapted. This might explain the better correlations between GRS and GCS and EF, volumes and mass, and possibly point to an inferior capacity of GLS to adjust to an increased afterload. As opposed to the literature, significant differences or a reduction in GLS were not observed with worsening of stenosis severity in this cohort (19). Additionally, GLS was not

For Review Only

associated with EFS or OS. This might be explained by the relatively small sample size and a predominance of patients with lower degrees of disease severity.

In the current study, a progressive increase in native T1 was observed from controls to patients with increasing AS severity, which reflects the degree of interstitial fibrosis, as previously described by Bull et al. (25). We found weak to moderate correlations between T1 and flow parameters, which are the classical pillars of disease classification. Additionally, correlations between T1 and LV volumes, EF and strain were not significant. Our main finding was that native T1 predicted EFS and OS in a cohort of patients whose EF and strain were still within the normal range. This could suggest that native T1 may be more sensitive and an earlier predictor of outcome than EF and strain. In conformity with this finding, it was shown that native T1 and extracellular volume quantification (ECV) by T1 mapping correlated well with histologic measures of fibrosis and were also predictive of clinical outcome in other scenarios (26, 27). Since early findings of LV diffuse fibrosis could be reversible with treatment, changes in T1 mapping could be a better guide to recommend timely therapy (12, 13, 28).

Indeed, native T1 was an independent predictor of clinical outcome when adjusted for other classical variables (age, BMI, CMR LV EF and TTE derived GLS) in the multivariate analysis. It should be noted that, although flow-derived parameters reached statistical significance in univariate analysis, they were not included in the multivariate analysis since clinical decision was based on them. This could mainly affect the EFS analysis, where medical interventions are counted as statistical events. The present survival data is comparable to the literature. For instance, Rosenhek et al described a 4-year EFS and OS of 33±5% and 87±3%, respectively, in a cohort of 126 asymptomatic patients in

For Review Only

Austria (29). In an Australian populational databased, Strange et al. described 5-year mortality rates varying from 19% in controls to 43%, 56%, and 67% in patients with mild, moderate or severe AS (30). Current results point to 5-year EFS of 48% and 5-year OS of 84%. In the current cohort, most patients were asymptomatic (77%), and AS was severe in only 23%. These baseline characteristics may reflect the relatively favorable prognosis described. However, it should be noted that the current cohort was closely monitored by an expert team, and cared in a cardiac reference center, where access to proper care was supposedly optimal. Interestingly, EFS rates tend to change over time in epidemiological studies since medical intervention recommendation were altered throughout the years.

This study has several potential limitations. The relatively small sample size may have underpowered our statistical analysis, therefore conclusions should be interpreted with caution. Notwithstanding, the fact that statistically significant findings were reached suggest that the described parameters are highly sensitive to define the natural history of AS progression, and deserve further exploration. TTE was not available for the control group, thus comparison of TTE strain measurements were nor performed in the analyses between controls and patients. There was a disparity of age from controls to patients, which could have introduced bias to subgroup comparisons. However, in a meta-analysis by Vo et. al., variations in CMR feature-tracking derived strain measures were not associated with age (31). Current recommended parameters for spatial and temporal resolution for cine SSFP were not met for SA cine images, and this may have impacted the feature-tracking quality (32). 3Dir PC-CMR was used as a research pulse sequence in a specific scanner and academic setting, hence results may not be extrapolated into

For Review Only

everyday clinical practice. LGE and ECV data are missing due to a needle-free CMR protocol, without contrast injection. However, the current results reinforce the value of non-contrast CMR in the evaluation of AS severity, and its applicability in populations where contrast administration should be avoided (e.g., renal dysfunction). Outcome measures were exclusively based on data collection from medical charts. This could have limited the survival results due to information bias, meaning that data could be missing or erroneously entered.

In conclusion, native T1 was an independent predictor of clinical outcomes in the current cohort, while TTE and CMR-derived strain failed to demonstrate prognostic value. If proven in further studies, CMR-derived native T1 could be a useful, early imaging parameter to guide treatment in patients with AS.

For Review Only

5. Figures and Tables

Table 1- Patient Characteristics

	Volunteers (n=10)	Patients before exclusions (n=45)	Patients After exclusions (n=31)
Mean age ± SD (years)	31 ± 9.8	67 ± 11.7	68 ± 10.5
Gender – male, n (%)	7 (70%)	28 (62%)	17 (55%)
BSA ± SD (m²)	1.91 ± 0.16	2.02 ± 0.25	2.00 ± 0.26
Hypertension, n (%)	-	40 (89%)	29 (93%)
Diabetes, n (%)	-	14 (31%)	8 (26%)
Hyperlipidemia, n (%)	-	34 (76%)	23 (74%)
Documented CAD	-	14 (31%)	7 (23%)
Controlled AFib, n (%)	-	4 (9%)	4 (13%)
AS related symptoms	-	10 (22%)	7 (23%)
Medications			
Diuretics	-		
Beta-blockers	-	26 (58%)	17 (55%)
ACE inhibitors	-	19 (42%)	12 (32%)
Angiotensin inhibitors	-	8 (18%)	6(19%)
Calcium channel blockers	-	15 (33%)	11(35%)
Smoking history	-	20 (44%)	13 (9%)
TTE parameters			
Valve morphology			
Tricuspid, n (%)	-	38 (84%)	24 (77%)
Bicuspid, n (%)	-	8 (18%)	7 (23%)
LVEF, %	-	59 ± 0.1	61 ± 0.0
LVEF ≤ 50%, n (%)	-	3 (7%)	0 (0%)
AS severity	-		
No stenosis	-	3 (7%)	1 (3%)
Mild, n (%)	-	16 (35%)	11 (35%)
Moderate, n (%)	-	19 (42%)	12 (39%)
Severe, n (%)	-	7 (16%)	7 (23%)
AV peak velocity (m/s)	-	3.08 ± 0.75	3.25 ± 0.73
AV MG (mmHg)	-	23 ± 12	26 ± 13
AVA (m²)	-	1.2 ± 0.4	1.2 ± 0.3
CMR parameters			
LV EF (%)	62 ± 2.4	59 ± 0.1	65 ± 0.1
LV EDVi (ml/m²)	80 ± 11	81 ± 19	77 ± 16
LV ESVi (ml/m²))	31 ± 5	32 ± 14	27 ± 10
LV mass index (g/m²)	47 ± 9	65 ± 18	61 ± 14
GLS (%)	-17 ± 1.5	-17 ± 3.0	-18 ± 2.4
GRS (%)	30 ± 2.8	32 ± 9.2	35 ± 7.2

For Review Only

GCS (%)	-18 ± 1.1	-19 ± 3.5	-20 ± 2.4
Native T1 global (ms)	979 ± 25	1017 ± 72	1023 ± 44
Native T1 septum (ms)	982 ± 27	1020 ± 72	1025 ± 48

BSA: body surface area, CAD: coronary artery disease, AFib: atrial fibrillation, AS: aortic stenosis, TTE: transthoracic echocardiography, LVEF: Left ventricular ejection fraction, AV: aortic valve, MG: mean gradient, AVA: aortic valve area, CMR: Cardiovascular magnetic resonance, EDVi: indexed endo-diastolic volume, ESVi: indexed end-systolic volume, GLS: global longitudinal strain, GRS: global radial strain, GCS: global circumferential strain.

For Review Only

Table 2 – Comparison of CMR functional parameters, strain and native T1 between controls and patients.

Parameter	Controls	Patients	P-Value	Controls	Mild AS	Moderate AS	Severe AS	P-Value
LVEF	62 ± 2	66 ± 6	0.063	62 ± 2	64 ± 5	65 ± 6	71 ± 7	**0.008**
LV EDVi	83 ± 9	77 ± 16	0.304	83 ± 9	82 ±17	79 ± 17	65 ± 4	0.060
LV ESVi	32 ± 4	27 ± 9	0.141	32 ± 4	30 ± 10	28 ± 9	19 ± 5	**0.012**
LV MASSi	47 ± 9	61 ± 14	**0.005**	47 ± 9	62 ± 16	62 ± 14	59 ± 10	**0.048**
LV SVi	51 ± 6	50 ± 9	0.731	51 ± 6	52 ± 8	51 ± 11	46 ± 4	0.452
T1 Septum	986 ± 26	1025 ± 48	**0.018**	986 ± 26	1007 ± 38	1038 ± 61	1036 ± 32	**0.032**
T1 Global	982 ± 25	1023 ± 43	**0.008**	982 ± 25	1011 ± 33	1031 ± 57	1030 ± 28	**0.035**
CMR GLS	-16.9 ± 2	-17.5 ± 2	0.457	-17 ± 2	-17 ± 2	-18 ± 3	-17 ± 2	0.834
CMR GRS	30 ± 3	36 ± 7	**0.017**	30 ± 3	36 ± 7	35 ± 8	36 ± 7	0.111
CMR GCS	-18 ± 1	-20 ± 2	**0.027**	-18 ± 1	-20 ± 2	-20 ± 3	-20 ± 2	0.152

Abbreviations: LVEF: Left ventricular ejection fraction, LV: left ventricular, EDVi: indexed end-diastolic volume, ESVi: indexed end-systolic volume, Massi: indexed mass, SVi: indexed stroke volume, CMR: cardiovascular magnetic resonance, GLS: global longitudinal strain, GRS: Global radial strain, GCS: global circumferential strain.

For Review Only

Table 3- Correlations of TTE and CMR-derived strain and Native T1 vs. Functional and Flow Parameters

	TTE GLS		CMR GLS		CMR GRS		CMR GCS		T1 Septum		T1 Global	
	ρ	p-value	ρ	p-value	ρ	p-value	ρ	p-value	ρ	p-value	ρ	p-value
CMR LV EF	**-0.43**	**0.016**	-0.35	0.051	**0.72**	**0.000**	**-0.74**	**0.000**	0.02	0.909	0.03	0.867
CMR LV EDVi	0.24	0.193	0.24	0.199	**-0.52**	**0.003**	**0.50**	**0.004**	0.17	0.358	0.17	0.361
CMR LV ESVi	**0.40**	**0.027**	**0.39**	**0.032**	**-0.68**	**0.000**	**0.69**	**0.000**	0.18	0.337	0.15	0.417
CMR LV MASSi	0.20	0.278	0.27	0.138	**-0.57**	**0.001**	**0.58**	**0.001**	0.05	0.775	0.08	0.676
CMR SVi	0.11	0.568	0.18	0.344	-0.17	0.352	0.14	0.445	0.14	0.464	0.15	0.445
TTE Vmax	0.06	0.748	0.03	0.871	-0.17	0.376	0.17	0.364	0.28	0.125	0.24	0.206
TTE MG	0.08	0.673	0.12	0.515	-0.20	0.276	0.21	0.254	0.34	0.064	0.27	0.153
TTE PG	0.06	0.751	0.04	0.844	-0.16	0.402	0.16	0.385	0.30	0.104	0.26	0.174
TTE AVA	0.06	0.748	0.03	0.871	-0.17	0.376	0.17	0.364	0.28	0.125	0.24	0.206
1Dir PC-CMR Vmax	-0.11	0.541	-0.02	0.938	-0.15	0.417	0.14	0.460	0.27	0.148	0.26	0.174
1Dir PC-CMR MG	0.04	0.837	0.11	0.560	-0.16	0.401	0.14	0.451	**0.38**	**0.038**	0.35	0.062
1Dir PC-CMR PG	-0.09	0.619	0.04	0.851	-0.17	0.376	0.15	0.419	0.26	0.165	0.24	0.212
3Dir PC-CMR Vmax	-0.06	0.736	-0.12	0.498	-0.08	0.652	0.08	0.681	0.35	0.055	0.30	0.104
3Dir PC-CMR MG	-0.02	0.906	-0.01	0.971	-0.19	0.315	0.19	0.326	**0.50**	**0.005**	**0.46**	**0.012**
3Dir PC-CMR PG	-0.05	0.777	-0.12	0.538	-0.09	0.621	0.08	0.654	0.35	0.055	0.31	0.106
T1 Septum	0.08	0.682	0.16	0.379	-0.16	0.392	0.19	0.306	-	-	-	-
T1 Global	0.06	0.774	0.17	0.365	-0.22	0.235	0.25	0.190	-	-	-	-
TTE GLS	-	-	**0.49**	**0.005**	-0.32	0.082	0.33	0.073	0.08	0.682	0.06	0.774
CMR GLS	**0.49**	**0.005**	-	-	**-0.44**	**0.014**	**0.45**	**0.011**	0.16	0.379	0.17	0.365
CMR GRS	-0.32	0.082	**-0.44**	**0.014**	-	-	**-0.99**	**<0.001**	-0.16	0.392	-0.22	0.235
CMR GCS	0.33	0.073	0.45	0.011	**-0.99**	**<0.001**	-	-	0.19	0.306	0.25	0.190

Abbreviations: CMR: Cardiovascular Magnetic Resonance, EDVi: indexed end-diastolic volume, EF: ejection fraction, ESVi: indexed end-systolic volume, GCS: global circumferential strain, GLS: global longitudinal strain, GRS: Global radial strain, LV: lef ventricular, Massi: indexed mass, MG: Mean=gradient, PG: peak-gradient. SVi: indexed stroke volume, TTE: Transthoracic Echocardiography, Vmax: Peak-velocity.

Table 4- Comparison of CMR functional parameters, strain and native T1 between Symptomatic and asymptomatic patients

Parameter	Asymptomatic	symptomatic	P-Value
CMR LVEF	66 ± 6	67 ± 5	0.579
CMR LV EDVi	77 ± 15	70 ± 9	0.211
CMR LV ESVi	27 ± 9	23 ± 4	0.221
CMR LV MASSi	60 ± 12	59 ± 8	0.890
CMR LV SVi	50 ± 8	47 ± 7	0.332
CMR T1 Septum	1028 ± 54	1012 ± 23	0.471
CMR T1 Global	1025 ± 49	1011 ± 21	0.486
CMR GLS	**-17 ± 2**	**-19 ± 3**	**0.036**
CMR GRS	35 ± 7	37 ± 8	0.523
CMR GCS	-20 ± 2	-21 ± 3	0.586
1Dir PC-CMR Vmax	3.0 ± 0.6	3.0 ± 0.7	0.938
1Dir PC-CMR MG	16 ± 6	16 ± 8	0.988
1Dir PC-CMR PG	38 ± 14	39 ± 19	0.880
3Dir PC-CMR Vmax	3.4 ± 0.8	3.5 ± 1.1	0.673
3Dir PC-CMR MG	22 ± 12	25 ± 15	0.646
3Dir PC-CMR PG	48 ± 22	53 ± 31	0.597
TTE GLS	-15 ± 3	-16 ± 3	0.265
TTE VMAX	3.2 ± 0.7	3.2 ± 0.8	0.991
TTE MG	25 ± 12	27 ± 16	0.796
TTE PG	44 ± 21	44 ± 23	0.800
TTE AVA	3.2 ± 0.7	3.2 ± 0.8	0.992

Abbreviations: AVA: Aortic valve area, CMR: Cardiovascular Magnetic Resonance, EDVi: indexed end-diastolic volume, EF: ejection fraction, ESVi: indexed end-systolic volume, GCS: global circumferential strain, GLS: global longitudinal strain, GRS: Global radial strain, LV: lef ventricular, Massi: indexed mass, MG: Mean=gradient, PG: peak-gradient. SVi: indexed stroke volume, TTE: Transthoracic Echocardiography, Vmax: Peak-velocity.

Table 5 – Univariate Associations with Clinical Outcomes in Aortic Stenosis

	EFS			OS		
Parameter	HR	95% CI	P=value	HR	95% CI	P=value
Age	1.002	0.960 - 1.046	0.928	1.116	1.008 - 1.236	**0.034**
BMI	0.952	0.887 - 1.022	0.177	0.775	0.572 - 1.050	0.100
Native T1 global	1.011	1.002 - 1.021	**0.019**	1.012	0.997 - 1.028	0.128
Native T1 septum	1.012	1.003 - 1.021	**0.012**	1.014	1.001 - 1.028	**0.038**
CMR LVEF	1.089	1.003 - 1.181	**0.041**	0.955	0.845 - 1.080	0.467
CMR LV EDVi	1.001	0.973 - 1.030	0.935	1.017	0.972 - 1.064	0.458
CMR LV ESVi	0.978	0.923 - 1.0436	0.447	1.038	0.959 - 1.124	0.356
CMR LV Mass(i)	1.002	0.969 - 1.036	0.910	1.030	0.986 - 1.076	0.179
CMR GLS	1.114	0.895 - 1.387	0.332	1.411	0.973 - 2.045	0.069
CMR GCS	1.042	0.857 - 1.266	0.681	1.129	0.822 - 1.552	0.453
CMR GRS	0.989	0.926 - 1.056	0.739	0.962	0.864 - 1.071	0.477
TTE GLS	1.053	0.917 - 1.209	0.466	1.131	0.929 - 1.376	0.220
TTE Vmax	3.656	2.067 - 6.467	**< 0.0001**	2.149	0.908 - 5.090	0.082
TTE MG	1.074	1.041 - 1.108	**< 0.0001**	1.044	0.999 - 1.091	0.056
TTE PG	1.039	1.021 - 1.058	**< 0.0001**	1.026	0.998 - 1.055	0.070
TTE AVA	3.655	2.067 - 6.466	**<0.0001**	2.146	0.906 – 5.083	0.083
3Dir PC-CMR Vmax	4.483	2.352 - 8.546	**< 0.0001**	2.215	0.732 - 4.005	0.215
3Dir PC-CMR MG	1.079	1.043 - 1.116	**< 0.0001**	1.045	0.992 - 1.101	0.100
3Dir PC-CMR PG	1.049	1.028 - 1.070	**< 0.0001**	1.019	0.991 - 1.048	0.192
1Dir PC-CMR Vmax	5.589	2.523 - 12.380	**<0.0001**	1.862	0.589 - 5.883	0.290
1Dir PC-CMR MG	1.170	1.095 - 1.251	**< 0.0001**	1.068	0.967 - 1.181	0.194
1Dir PC-CMR PG	1.067	1.036 - 1.098	**< 0.0001**	1.024	0.980 - 1.069	0.292

Abbreviations: AVA: aortic valve area, BMI: body mass index, CMR: cardiovascular Magnetic Resonance, EDVi: indexed end-diastolic volume, ESVi: indexed end-systolic volume, Mass(i): indexed LV mass, GLS: global longitudinal strain, GRS: Global radial strain, GCS: global circumferential strain, LV: lef ventricular, LVEF: Left ventricular ejection fraction, Massi: indexed mass, SVi: indexed stroke volume, Vmax: peak-velocity, MG: Mean=gradient, PG: peak-gradient.

Table 6 – Multivariate Associations with Clinical Outcomes in Aortic Stenosis. Multivariate analysis including native T1 global (A) or native T1 septum (B).

A)

	EFS			OS		
	HR	**95% CI**	**p-value**	**HR**	**95% CI**	**p-value**
Age	1.000	0.961 - 1.041	0.980	1.088	0.987 -1.199	0.090
BMI	0.915	0.825 - 1.015	0.092	0.688	0.430 - 1.102	0.120
CMR LVEF	1.159	1.043 - 1.287	**0.006**	0.608	0.887 - 1.228	0.608
Native T1 global	1.018	1.006 - 1.030	**0.003**	1.021	1.003 - 1.040	**0.025**
TTE GLS	1.170	0.970 - 1.412	0.101	1.208	0.912 - 1.599	0.188

B)

	EFS			OS		
	HR	**95% CI**	**p-value**	**HR**	**95% CI**	**p-value**
Age	0.990	0.952 - 1.030	0.611	1.077	0.981 - 1.183	0.120
BMI	0.921	0.839 - 1.012	0.085	0.723	0.462 - 1.133	0.157
CMR LVEF	1.151	1.041 - 1.271	**0.006**	0.972	0.840 - 1.183	0.997
Native T1 Septum	1.016	1.006 - 1.026	**0.002**	1.022	1.004 - 1.039	**0.013**
TTE GLS	1.171	0.974 - 1.406	0.092	1.186	0.877 - 1.603	0.268

Abbreviations: BMI: body mass index, LVEF: left ventricular ejection fraction, TTE GLS: transthoracic echocardiography global longitudinal strain.

For Review Only

7. References

1. Carabello BA. Clinical practice. Aortic stenosis. N Engl J Med2002 Feb 28;346(9):677-82.
2. Dahl JS, Magne J, Pellikka PA, Donal E, Marwick TH. Assessment of Subclinical Left Ventricular Dysfunction in Aortic Stenosis. JACC Cardiovasc Imaging Jan;12(1):163-71.
3. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Circulation2008 Oct 7;118(15):e523-661.
4. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation Feb 2;143(5):e72-e227.
5. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur J Cardiothorac Surg Oct 22;60(4):727-800.
6. Everett RJ, Clavel MA, Pibarot P, Dweck MR. Timing of intervention in aortic stenosis: a review of current and future strategies. Heart Dec;104(24):2067-76.
7. Carstensen HG, Larsen LH, Hassager C, Kofoed KF, Jensen JS, Mogelvang R. Basal longitudinal strain predicts future aortic valve replacement in asymptomatic patients with aortic stenosis. Eur Heart J Cardiovasc Imaging Mar;17(3):283-92.
8. Magne J, Cosyns B, Popescu BA, Carstensen HG, Dahl J, Desai MY, et al. Distribution and Prognostic Significance of Left Ventricular Global Longitudinal Strain in Asymptomatic Significant Aortic Stenosis: An Individual Participant Data Meta-Analysis. JACC Cardiovasc Imaging Jan;12(1):84-92.
9. Lee SE, Nguyen C, Xie Y, Deng Z, Zhou Z, Li D, et al. Recent Advances in Cardiac Magnetic Resonance Imaging. Korean Circ J Feb;49(2):146-59.
10. Musa TA, Treibel TA, Vassiliou VS, Captur G, Singh A, Chin C, et al. Myocardial Scar and Mortality in Severe Aortic Stenosis. Circulation Oct 30;138(18):1935-47.
11. 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 Jul 20;56(4):278-87.
12. Burt JR, Zimmerman SL, Kamel IR, Halushka M, Bluemke DA. Myocardial T1 mapping: techniques and potential applications. Radiographics Mar-Apr;34(2):377-95.
13. Diez J, Querejeta R, Lopez B, Gonzalez A, Larman M, Martinez Ubago JL. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. Circulation2002 May 28;105(21):2512-7.
14. O'Brien KR, Gabriel RS, Greiser A, Cowan BR, Young AA, Kerr AJ. Aortic valve stenotic area calculation from phase contrast cardiovascular magnetic resonance: the importance of short echo time. J Cardiovasc Magn Reson2009 Nov 19;11:49.

For Review Only

15. da Silveira JS, Smyke M, Rich AV, Liu Y, Jin N, Scandling D, et al. Quantification of aortic stenosis diagnostic parameters: comparison of fast 3 direction and 1 direction phase contrast CMR and transthoracic echocardiography. J Cardiovasc Magn Reson Mar 7;19(1):35.

16. Bollache E, van Ooij P, Powell A, Carr J, Markl M, Barker AJ. Comparison of 4D flow and 2D velocity-encoded phase contrast MRI sequences for the evaluation of aortic hemodynamics. Int J Cardiovasc Imaging Oct;32(10):1529-41.

17. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. J Am Soc Echocardiogr2009 Jan;22(1):1-23; quiz 101-2.

18. 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. Eur Heart J Cardiovasc Imaging Mar;16(3):233-70.

19. Ng AC, Delgado V, Bertini M, Antoni ML, van Bommel RJ, van Rijnsoever EP, et al. Alterations in multidirectional myocardial functions in patients with aortic stenosis and preserved ejection fraction: a two-dimensional speckle tracking analysis. Eur Heart J Jun;32(12):1542-50.

20. Badiani S, van Zalen J, Treibel TA, Bhattacharyya S, Moon JC, Lloyd G. Aortic Stenosis, a Left Ventricular Disease: Insights from Advanced Imaging. Curr Cardiol Rep Aug;18(8):80.

21. Barone-Rochette G, Pierard S, Seldrum S, de Meester de Ravenstein C, Melchior J, Maes F, et al. 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 Nov;6(6):1009-17.

22. Saikrishnan N, Kumar G, Sawaya FJ, Lerakis S, Yoganathan AP. Accurate assessment of aortic stenosis: a review of diagnostic modalities and hemodynamics. Circulation Jan 14;129(2):244-53.

23. Vollema EM, Sugimoto T, Shen M, Tastet L, Ng ACT, Abou R, et al. Association of Left Ventricular Global Longitudinal Strain With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: Natural Course and Prognostic Value. JAMA Cardiol Sep 1;3(9):839-47.

24. Salaun E, Casalta AC, Donal E, Bohbot Y, Galli E, Tribouilloy C, et al. Apical four-chamber longitudinal left ventricular strain in patients with aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction: analysis related with flow/gradient pattern and association with outcome. Eur Heart J Cardiovasc Imaging Aug 1;19(8):868-78.

25. 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 Jul;99(13):932-7.

26. Chin CWL, Everett RJ, Kwiecinski J, Vesey AT, Yeung E, Esson G, et al. Myocardial Fibrosis and Cardiac Decompensation in Aortic Stenosis. JACC Cardiovasc Imaging Nov;10(11):1320-33.

27. Park SJ, Cho SW, Kim SM, Ahn J, Carriere K, Jeong DS, et al. Assessment of Myocardial Fibrosis Using Multimodality Imaging in Severe Aortic Stenosis: Comparison With Histologic Fibrosis. JACC Cardiovasc Imaging Jan;12(1):109-19.

28. Everett RJ, Tastet L, Clavel MA, Chin CWL, Capoulade R, Vassiliou VS, et al. Progression of Hypertrophy and Myocardial Fibrosis in Aortic Stenosis: A Multicenter Cardiac Magnetic Resonance Study. Circ Cardiovasc Imaging Jun;11(6):e007451.

29. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. N Engl J Med2000 Aug 31;343(9):611-7.

For Review Only

30. Strange G, Stewart S, Celermajer D, Prior D, Scalia GM, Marwick T, et al. Poor Long-Term Survival in Patients With Moderate Aortic Stenosis. J Am Coll Cardiol Oct 15;74(15):1851-63.

31. Vo HQ, Marwick TH, Negishi K. MRI-Derived Myocardial Strain Measures in Normal Subjects. JACC Cardiovasc Imaging Feb;11(2 Pt 1):196-205.

32. Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. J Cardiovasc Magn Reson Feb 24;22(1):17.

For Review Only

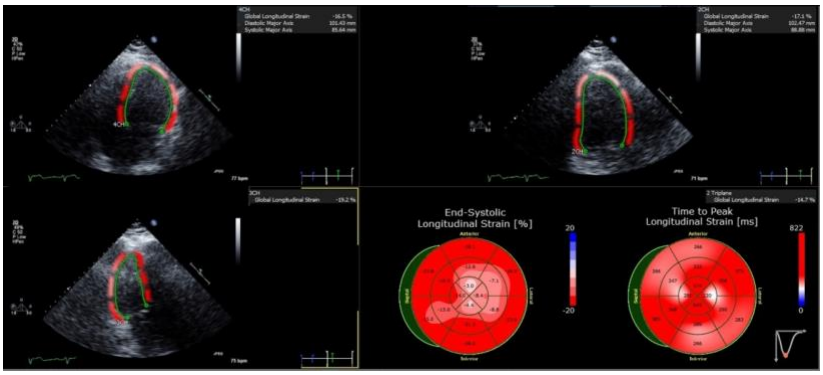


Figure 1- Strain analysis by transthoracic echocardiography. Exemplar images of automatic TTE derived longitudinal strain quantification by feature-tracking analysis in a patient with severe aortic stenosis.

321x143mm (150 x 150 DPI)

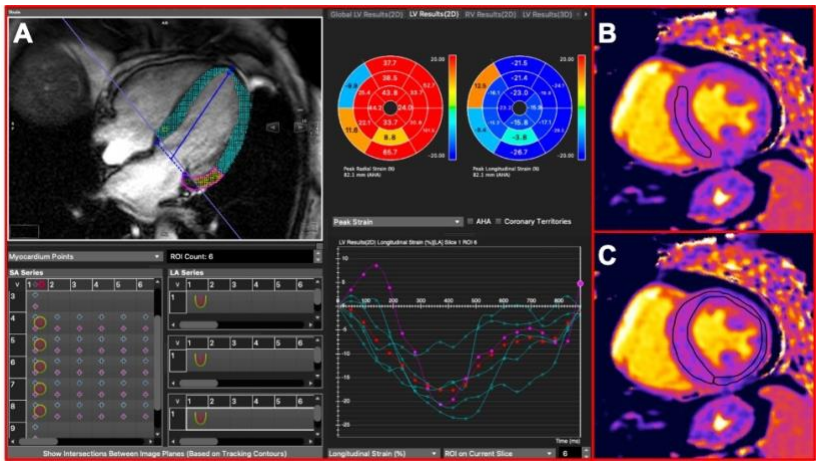


Figure 2 - Exemplar images of CMR-derived strain analysis and native T1 map. A) CMR feature-tracking analysis of longitudinal strain in a patient with severe AS, B) Native T1 quantification. Regions of interest (black contours) were drawn either in the interventricular septum (T1 septum) or C) along the entire myocardial circumference (T1 global).

343x191mm (72 x 72 DPI)

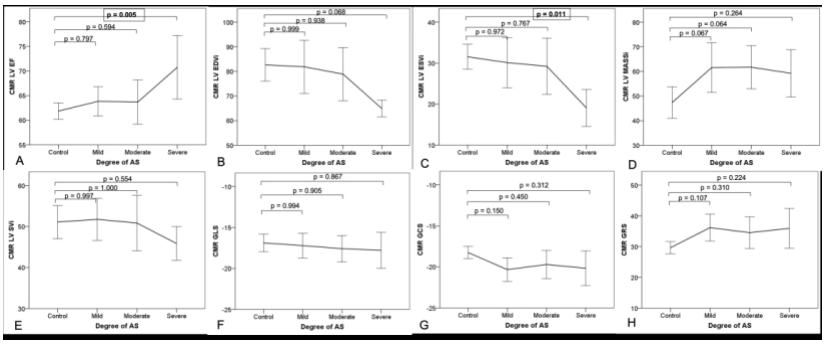


Figure 3 - Means-plot for comparisons of functional and strain parameters between controls and patients with different degrees of AS.

663x270mm (150 x 150 DPI)

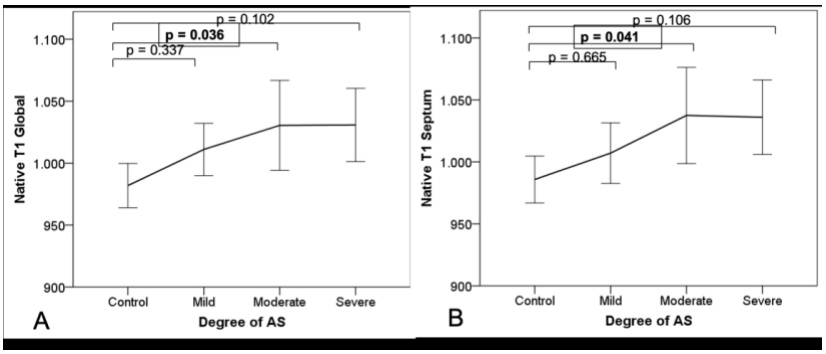


Figure 4 - Means-plot for comparisons of Native T1 global (A) and Septum (B) between controls and patients with different degrees of AS.

329x138mm (150 x 150 DPI)

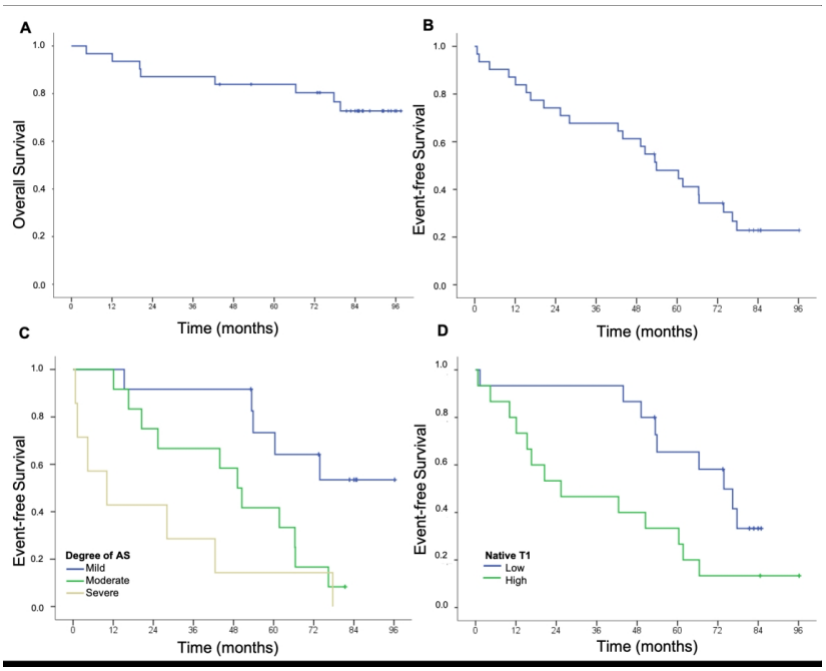


Figure 5 – Overall survival (A), Event-free survival alone (B) and according to AS severity (C), and to T1 global (D).

335x270mm (150 x 150 DPI)

8 - REFERÊNCIAS

1. Otto CM. Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention. J Am Coll of Cardiol. 2006 Jun;47(11):2141-51.

2. Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, Karthikeyan G, Beaton A, Bukhman G, et al. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990-2015. N Engl J Med. 2017 Aug;377(8):713-22.

3. Bonow RO, Greenland P. Population-wide trends in aortic stenosis incidence and outcomes. Circulation. 2015 Mar;131(11):969-71.

4. Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromso study. Heart. 2013 Mar;99(6):396-400.

5. Carabello BA. Clinical practice. Aortic stenosis. N Engl J Med. 2002 Feb;346(9):677-82.

6. Lester SJ, Heilbron B, Gin K, Dodek A, Jue J. The natural history and rate of progression of aortic stenosis. Chest. 1998 Apr;113(4):1109-14.

7. Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine. 10th edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2015.

8. Badiani S, van Zalen J, Treibel TA, Bhattacharyya S, Moon JC, Lloyd G. Aortic Stenosis, a Left Ventricular Disease: Insights from Advanced Imaging. Curr Cardiol Rep. 2016 Aug;18(8):80.

9. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2021 Feb;77(4):e25-e197.

10. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2022 Feb;43(7):561-632.

11. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. N Engl J Med. 2010 Oct 21;363(17):1597-607.

12. Pibarot P, Salaun E, Dahou A, Avenatti E, Guzzetti E, Annabi MS, et al. Echocardiographic Results of Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients: The PARTNER 3 Trial. Circulation. 2020 May;141(19):1527-37.

13. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. N Engl J Med. 2011 Jun;364(23):2187-98.

14. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. N Engl J Med. 2016 Apr;374(17):1609-20.

15. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force

on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Circulation. 2008 Oct;118(15):e523-661.

16. Zoghbi WA, Farmer KL, Soto JG, Nelson JG, Quinones MA. Accurate noninvasive quantification of stenotic aortic valve area by Doppler echocardiography. Circulation. 1986 Mar;73(3):452-9.

17. 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. J Am Soc Echocardiogr. 2017 Apr;30(4):372-92.

18. Garcia D, Kadem L. What do you mean by aortic valve area: geometric orifice area, effective orifice area, or gorlin area? J Heart Valve Dis. 2006 Sep;15(5):601-8.

19. Blessberger H, Binder T. NON-invasive imaging: Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. Heart. 2010 May;96(9):716-22.

20. Lafitte S, Perlant M, Reant P, Serri K, Douard H, DeMaria A, et al. Impact of impaired myocardial deformations on exercise tolerance and prognosis in patients with asymptomatic aortic stenosis. Eur J Echocardiogr. 2009 May;10(3):414-9.

21. Dusenbery SM, Lunze FI, Jerosch-Herold M, Geva T, Newburger JW, Colan SD, et al. Left Ventricular Strain and Myocardial Fibrosis in Congenital Aortic Stenosis. Am J Cardiol. 2015 Oct;116(8):1257-62.

22. 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 Feb;274(2):359-69.

23. Magne J, Cosyns B, Popescu BA, Carstensen HG, Dahl J, Desai MY, et al. Distribution and Prognostic Significance of Left Ventricular Global Longitudinal Strain in Asymptomatic Significant Aortic Stenosis: An Individual Participant Data Meta-Analysis. JACC Cardiovasc. Imaging. 2019 Jan;12(1):84-92.

24. Garcia J, Kadem L, Larose E, Clavel MA, Pibarot P. Comparison between cardiovascular magnetic resonance and transthoracic Doppler echocardiography for the estimation of effective orifice area in aortic stenosis. J Cardiovasc Magn Reson. 2011;13:25.

25. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle RP, Neumann FJ, Jander N. Inconsistent grading of aortic valve stenosis by current guidelines: haemodynamic studies in patients with apparently normal left ventricular function. Heart. 2010 Sep;96(18):1463-8.

26. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle RP, Neumann FJ, Jander N. Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. Eur Heart J. 2008 Apr;29(8):1043-8.

27. Pibarot P, Dumesnil JG. Low-flow, low-gradient aortic stenosis with normal and depressed left ventricular ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2012 Nov;60(19):1845-53.

28. Kumar A, Patton DJ, Friedrich MG. The emerging clinical role of cardiovascular magnetic resonance imaging. Can J Cardiol. 2010 Jun;(6):313-22.

29. Leiner T, Bogaert J, Friedrich MG, Mohiaddin R, Muthurangu V, Myerson S, et al. SCMR Position Paper (2020) on clinical indications for cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson. 2020 Nov 9;22(1):76.

30. Petersen SE, Aung N, Sanghvi MM, Zemrak F, Fung K, Paiva JM, et al. Reference ranges for cardiac structure and function using cardiovascular magnetic resonance (CMR) in Caucasians from the UK Biobank population cohort. J Cardiovasc Magn Reson. 2017 Feb;19(1):18.

31. 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? J Am Coll Cardiol. 2003 Aug;42(3):519-26.

32. Vo HQ, Marwick TH, Negishi K. MRI-Derived Myocardial Strain Measures in Normal Subjects. JACC Cardiovasc Imaging. 2018 Feb;11(2 Pt 1):196-205.

33. Pedrizzetti G, Claus P, Kilner PJ, Nagel E. Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use. J Cardiovasc Magn Reson. 2016 Aug;18(1):51.

34. Kupfahl C, Honold M, Meinhardt G, Vogelsberg H, Wagner A, Mahrholdt H, et al. Evaluation of aortic stenosis by cardiovascular magnetic resonance imaging: comparison with established routine clinical techniques. Heart. 2004 Aug;90(8):893-901.

35. 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 Jul;56(4):278-87.

36. Nigri M, Azevedo CF, Rochitte CE, Schraibman V, Tarasoutchi F, Pommerantzeff PM, et al. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging identifies focal regions of intramyocardial fibrosis in patients with severe aortic valve disease: Correlation with quantitative histopathology. Am Heart J. 2009 Feb;157(2):361-8.

37. Herrmann S, Fries B, Salinger T, Liu D, Hu K, Gensler D, et al. Myocardial Fibrosis Predicts 10-Year Survival in Patients Undergoing Aortic Valve Replacement. Cir Cardiovasc Imaging. 2018 Aug;11(8):e007131.

38. Musa TA, Treibel TA, Vassiliou VS, Captur G, Singh A, Chin C, et al. Myocardial Scar and Mortality in Severe Aortic Stenosis. Circulation. 2018 Oct;138(18):1935-47.

39. Messroghli DR, Plein S, Higgins DM, Walters K, Jones TR, Ridgway JP, et al. Human myocardium: single-breath-hold MR T1 mapping with high spatial resolution--reproducibility study. Radiology. 2006 Mar;238(3):1004-12.

40. Kellman P, Wilson JR, Xue H, Ugander M, Arai AE. Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 1: evaluation of an automated method. J Cardiovasc Magn Reson. 2012 Sep;14:63.

41. Kellman P, Wilson JR, Xue H, Bandettini WP, Shanbhag SM, Druey KM, et al. Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 2: initial clinical experience. J Cardiovasc Magn Reson. 2012 Sep;14:64.

42. Torlasco C, Cassinerio E, Roghi A, Faini A, Capecchi M, Abdel-Gadir A, et al. Role of T1 mapping as a complementary tool to T2* for non-invasive cardiac iron overload assessment. PloS one. 2018;13(2):e0192890.

43. 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 Jul;99(13):932-7.

44. Treibel TA, Kozor R, Schofield R, Benedetti G, Fontana M, Bhuva AN, et al. Reverse Myocardial Remodeling Following Valve Replacement in Patients With Aortic Stenosis. J Am Coll Cardiol. 2018 Feb;71(8):860-71.

45. Brooks J, Kramer CM, Salerno M. Markedly increased volume of distribution of gadolinium in cardiac amyloidosis demonstrated by T1 mapping. Journal of magnetic resonance imaging. J Magn Reson Imaging. 2013 Dec;38(6):1591-5.

46. Thompson RB, Chow K, Khan A, Chan A, Shanks M, Paterson I, et al. T(1) mapping with cardiovascular MRI is highly sensitive for Fabry disease independent of hypertrophy and sex. Circ Cardiovasc Imaging. 2013 Sep;6(5):637-45.

47. 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. J Cardiovasc Magn Reson. 2017 Dec;19(1):98.

48. Srichai MB, Kim S, Axel L, Babb J, Hecht EM. Non-gadolinium-enhanced 3-dimensional magnetic resonance angiography for the evaluation of thoracic aortic disease: a preliminary experience. Tex Heart Inst J. 2010;37(1):58-65.

49. O'Brien KR, Gabriel RS, Greiser A, Cowan BR, Young AA, Kerr AJ. Aortic valve stenotic area calculation from phase contrast cardiovascular magnetic resonance: the importance of short echo time. J Cardiovasc Magn Reson. 2009;11:49.

50. Caruthers SD, Lin SJ, Brown P, Watkins MP, Williams TA, Lehr KA, et al. Practical value of cardiac magnetic resonance imaging for clinical quantification of aortic valve stenosis: comparison with echocardiography. Circulation. 2003 Nov;108(18):2236-43.

51. Defrance C, Bollache E, Kachenoura N, Perdrix L, Hrynchyshyn N, Bruguiere E, et al. Evaluation of aortic valve stenosis using cardiovascular magnetic resonance: comparison of an original semiautomated analysis of phase-contrast cardiovascular magnetic resonance with Doppler echocardiography. Circ Cardiovasc Imaging. 2012 Sep;5(5):604-12.

52. Hodnett PA, Glielmi CB, Davarpanah AH, Scanlon TG, Ward E, Collins JD, et al. Inline directionally independent peak velocity evaluation reduces error in peak antegrade velocity estimation in patients referred for cardiac valvular assessment. AJR Am J Roentgenol. 2012 Feb;198(2):344-50.

53. Liu X, Weale P, Reiter G, Kino A, Dill K, Gleason T, et al. Breathhold time-resolved three-directional MR velocity mapping of aortic flow in patients after aortic valve-sparing surgery. J Magn Reson Imaging. 2009 Mar;29(3):569-75.

54. Garcia J, Markl M, Schnell S, Allen B, Entezari P, Mahadevia R, et al. Evaluation of aortic stenosis severity using 4D flow jet shear layer detection for the measurement of valve effective orifice area. Magn Reson Imaging. 2014 Sep;32(7):891-8.

55. Rich A, Potter LC, Jin N, Ash J, Simonetti OP, Ahmad R. A Bayesian model for highly accelerated phase-contrast MRI. Mag Reson Med. 2016 Aug;76(2):689-701.

56. Jin N, Ahmad R, Ding Y, Zuehlsdorff S, Simonetti OP, editors. High temporal-resolution three-directional velocity measurements in a single breath-hold using EPI and direct inversion. Proc Intl Soc Mag Reson Med; 2013.

57. Ahmad R, Xue H, Giri S, Ding Y, Craft J, Simonetti OP. Variable density incoherent spatiotemporal acquisition (VISTA) for highly accelerated cardiac MRI. Mag Reson Med. 2015 Nov;74(5):1266-78.

58. Poustchi-Amin M, Mirowitz SA, Brown JJ, McKinstry RC, Li T. Principles and applications of echo-planar imaging: a review for the general radiologist. Radiographics. 2001 May-Jun;21(3):767-79.

59. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. J Am Soc Echocardiogr. 2009 Jan;22(1):1-23; quiz 101-2.

60. Heiberg E, Sjogren J, Ugander M, Carlsson M, Engblom H, Arheden H. Design and validation of Segment--freely available software for cardiovascular image analysis. BMC Med Imaging. 2010;10:1.

61. Nordmeyer S, Riesenkampff E, Messroghli D, Kropf S, Nordmeyer J, Berger F, et al. Four-dimensional velocity-encoded magnetic resonance imaging improves blood flow quantification in patients with complex accelerated flow. J Mag Reson Imaging. 2013 Jan;37(1):208-16.

62. Hansen MS, Sorensen TS. Gadgetron: an open source framework for medical image reconstruction. Magn Reson Med. 2013 Jun;69(6):1768-76.

63. Xue H, Inati S, Sorensen TS, Kellman P, Hansen MS. Distributed MRI reconstruction using Gadgetron-based cloud computing. Magn Reson Med. 2015 Mar;73(3):1015-25.

64. Ng AC, Delgado V, Bertini M, Antoni ML, van Bommel RJ, van Rijnsoever EP, et al. Alterations in multidirectional myocardial functions in patients with aortic stenosis and preserved ejection fraction: a two-dimensional speckle tracking analysis. Eur Heart J. 2011 Jun;32(12):1542-50.

65. Badiani S, van Zalen J, Treibel TA, Bhattacharyya S, Moon JC, Lloyd G. Aortic Stenosis, a Left Ventricular Disease: Insights from Advanced Imaging. Curr Cardiol Rep. 2016 Aug;18(8):80.

66. Barone-Rochette G, Pierard S, Seldrum S, de Meester de Ravenstein C, Melchior J, Maes F, et al. 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 Nov;6(6):1009-17.

67. Saikrishnan N, Kumar G, Sawaya FJ, Lerakis S, Yoganathan AP. Accurate assessment of aortic stenosis: a review of diagnostic modalities and hemodynamics. Circulation. 2014 Jan 14;129(2):244-53.

68. Vollema EM, Sugimoto T, Shen M, Tastet L, Ng ACT, Abou R, et al. Association of Left Ventricular Global Longitudinal Strain With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: Natural Course and Prognostic Value. JAMA Cardiol. 2018 Sep 1;3(9):839-47.

69. Salaun E, Casalta AC, Donal E, Bohbot Y, Galli E, Tribouilloy C, et al. Apical four-chamber longitudinal left ventricular strain in patients with aortic stenosis

and preserved left ventricular ejection fraction: analysis related with flow/gradient pattern and association with outcome. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2018 Aug 1;19(8):868-78.

70. Dahl JS, Magne J, Pellikka PA, Donal E, Marwick TH. Assessment of Subclinical Left Ventricular Dysfunction in Aortic Stenosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2019 Jan;12(1):163-71.

71. Lee H, Park JB, Yoon YE, Park EA, Kim HK, Lee W, et al. Noncontrast Myocardial T1 Mapping by Cardiac Magnetic Resonance Predicts Outcome in Patients With Aortic Stenosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2018 Jul;11(7):974-83.

72. Diao KY, Yang ZG, Xu HY, Liu X, Zhang Q, Shi K, et al. Histologic validation of myocardial fibrosis measured by T1 mapping: a systematic review and meta-analysis. J Cardiovasc Magn Reson. 2016 Dec 12;18(1):92.

73. Chin CWL, Everett RJ, Kwiecinski J, Vesey AT, Yeung E, Esson G, et al. Myocardial Fibrosis and Cardiac Decompensation in Aortic Stenosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2017 Nov;10(11):1320-33.

74. Park SJ, Cho SW, Kim SM, Ahn J, Carriere K, Jeong DS, et al. Assessment of Myocardial Fibrosis Using Multimodality Imaging in Severe Aortic Stenosis: Comparison With Histologic Fibrosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2019 Jan;12(1):109-19.

75. Burt JR, Zimmerman SL, Kamel IR, Halushka M, Bluemke DA. Myocardial T1 mapping: techniques and potential applications. Radiographics. 2014 Mar-Apr;34(2):377-95.

76. Diez J, Querejeta R, Lopez B, Gonzalez A, Larman M, Martinez Ubago JL. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. Circulation. 2002 May;105(21):2512-7.

77. Everett RJ, Tastet L, Clavel MA, Chin CWL, Capoulade R, Vassiliou VS, et al. Progression of Hypertrophy and Myocardial Fibrosis in Aortic Stenosis: A Multicenter Cardiac Magnetic Resonance Study. Circ Cardiovasc Imaging. 2018 Jun;11(6):e007451.

78. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. N Engl J Med. 2000 Aug;343(9):611-7.

79. Strange G, Stewart S, Celermajer D, Prior D, Scalia GM, Marwick T, et al. Poor Long-Term Survival in Patients With Moderate Aortic Stenosis. J Am Coll Cardiol. 2019 Oct;74(15):1851-63.

80. Vo HQ, Marwick TH, Negishi K. MRI-Derived Myocardial Strain Measures in Normal Subjects. JACC Cardiovasc Imaging. 2018 Feb;11(2 Pt 1):196-205.

81. Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. J Cardiovasc Magn Reson. 2020 Feb 24;22(1):17.