

ANTONIO SÉRGIO DE SANTIS ANDRADE LOPES

**Correlação entre topografia da calcificação valvar e
repercussão hemodinâmica na estenose aórtica
degenerativa**

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Flávio Tarasoutchi

SÃO PAULO

2018

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
(CIP)**

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
©reprodução autorizada pelo autor

Lopes, Antonio Sérgio de Santis Andrade
Correlação entre topografia da calcificação valvar
e repercussão hemodinâmica na estenose aórtica
degenerativa / Antonio Sérgio de Santis Andrade
Lopes. -- São Paulo, 2018.

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

Descritores: 1.Estenose da valva aórtica
2.Fisiopatologia 3.Tomografia 4.Calcinose
5.Topografia 6.Ecocardiografia Doppler

USP/FM/DBD-020/18

Responsável: Kátia Maria Bruno - CRB-8/6008

“A verdadeira viagem de descobrimento não consiste em procurar novas paisagens, e sim em ter novos olhos”.

Marcel Proust

Dedicatória

Para Adriana e Guilherme, verdadeiros tesouros que a vida me deu.

Para minha mãe, Ana Maria de Santis, meu referencial sempre.

Para meu saudoso pai, Adalberto Andrade Lopes (*in memoriam*), ainda vivo e presente dentro de mim.

Agradecimientos

À minha mãe, por ter conciliado de maneira extraordinária seus deveres profissionais e familiares. Obrigado por ter me fascinado com a medicina, logo em tenra idade. Agradeço pelo exemplo diário, pela determinação, pelo afeto, pela tenacidade em guiar seu filho pelos melhores caminhos, sempre norteado por valores morais. Devo tudo a você! Todo meu amor sempre!

À minha esposa Adriana. Pelo zelo, carinho, companheirismo, compreensão, altruísmo. Obrigado por me apoiar plena e incondicionalmente em tudo. Exemplo de mãe e de mulher. Agradeço à vida por ter me concedido o privilégio de tê-la ao meu lado! Meu verdadeiro amor!

Ao meu pequeno Guilherme, filho amado e querido. Este trabalho foi impulsionado também por você! Sabendo de todo seu potencial, espero que esta tese também o inspire no futuro! Razão da vida!

Ao meu orientador e amigo Prof. Dr. Flavio Tarasoutchi. Muito obrigado por me ensinar diariamente o real significado de ser médico. Obrigado pelo zelo paternal, pelo privilégio do convívio diário, pela atenção, pelos conselhos, pela presença contínua. Sua orientação transcende este trabalho! Levarei seu exemplo sempre comigo.

Ao professor e amigo Dr. Pedro A. Lemos, pessoa de porte intelectual e científico ímpar, por ter me fascinado com a pesquisa clínica. Agradeço muito por toda sua dedicação e auxílio nas análises. Desde a fase de qualificação, cedeu grande parte de seu precioso tempo para concretização desta tese. Obrigado por personificar todas as qualidades de um grande pesquisador!

Aos grandes amigos: Dr Tarso A. D. Accorsi, Dr Vitor E. E. Rosa, Dr João Ricardo C. Fernandes e Dr Marcelo Katz. Muito grato pela parceria, motivação, conselhos e perseverança! Imenso privilégio trabalhar com todos!

Aos amigos da Unidade Clínica de Valvopatias do InCor, grandes profissionais e companheiros: Dr Roney Orismar Sampaio, Dr Guilherme S. Spina, Dr Lucas Tachotti Pires, Dr Eduardo G. Rossi, Dra Berta N. Boer, Dr Paulo de Lara Lavítola.

Ao amigo Dr José de Arimatéia de Araújo Filho pela ajuda e toda paciência na análise das imagens tomográficas. Agradeço pela amizade construída ao longo deste trabalho.

Ao Dr Cesar Nomura, diretor do serviço de radiologia do InCor, pelas sugestões e pela colaboração decisiva na realização desta tese. Obrigado pela mobilização e disposição para concretização do trabalho.

Ao Dr Marcelo C. Vieira pela execução e análise das imagens ecocardiográficas. Profissional ímpar e referência na área de ecocardiografia. Agradeço pelo otimismo e tenacidade constantes.

Ao Professor Max Grinberg. Um dos paradigmas da cardiologia nacional, fundador da unidade clínica de valvopatias do InCor. Todo meu respeito, reconhecimento e gratidão. Obrigado por permitir que, mesmo jovem, pudesse me integrar a um grupo profissional tão conceituado.

A Sra Renata do Val, diretora da comissão científica do InCor, por todo suporte, amizade e dedicação na condução deste projeto.

À secretaria Mônica Udo e à assistente de pesquisa Rute Ribeiro. Por toda amizade, zelo e dedicação cedidos à toda equipe da unidade clínica de valvopatias.

Aos meus avós (Sérgio de Santis – *in memoriam* e Gesumina Sgorlon de Santis) por terem sido referências morais permanentes, pelo estímulo contínuo e por terem assumido voluntaria e primorosamente funções materno-paternais. Pessoas de sabedoria inata e responsáveis por inculcar o valor dos estudos em nossa família.

Por fim e não menos importante, agradeço a todos os pacientes da unidade clínica de valvopatias. São a razão e motivação deste trabalho.

Normatização adotada

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

Referências: adaptado de International Committee 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.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

Sumário

	Lista de abreviaturas e siglas.....	
	Lista de figuras.....	
	Lista de tabelas.....	
	Resumo.....	
	Abstract.....	
1	INTRODUÇÃO.....	01
2	OBJETIVO.....	05
2.1	Objetivo primário.....	06
2.2	Objetivo secundário.....	06
3	MÉTODOS.....	07
3.1	Delineamento do estudo.....	08
3.2	Critérios de inclusão.....	09
3.3	Critérios de exclusão.....	09
3.4	População.....	10
3.5	Avaliação ecocardiográfica.....	10
3.6	Avaliação tomográfica.....	11
3.6.1	Análise das imagens tomográficas com baixa dose de contraste.....	14
3.7	Avaliação laboratorial.....	17
3.8	Avaliação clínica.....	17
3.9	Análise estatística.....	17
4	RESULTADOS.....	19
5	DISCUSSÃO.....	31
6	CONCLUSÃO.....	36
7	ANEXOS.....	38
8	REFERÊNCIAS.....	49
	Apêndice	

Listas

AE – átrio esquerdo

BNP - peptídeo natriurético cerebral

CAPPesq - Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

DAC - doença arterial coronariana

DLP - dislipidemia

DM - diabetes mellitus

DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica

EAD - estenose aórtica degenerativa

FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo

HAS - hipertensão arterial sistêmica

HC-FMUSP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

InCor – Instituto do Coração

RM - revascularização miocárdica

ROI – *region of interest*

TCMD - tomografia computadorizada com multidetectores

UA – unidades Agatston

UH – unidades Hounsfield

VE – ventrículo esquerdo

Figura 1	Ilustração comparativa entre imagens da tomografia computadorizada com multidetectores (TCMD) sem contraste (para obtenção do escore de cálcio) e com protocolo de baixa dose contraste.....	13
Figura 2	Representação esquemática da análise das imagens da TCMD com baixa dose de contraste.....	16
Figura 3	Correlação entre o escore de cálcio valvar aórtico e parâmetros ecocardiográficos de gravidade da estenose aórtica.....	25
Figura 4	Correlação entre o escore de cálcio valvar aórtico e a atenuação da zona valvar aórtica e da aorta ascendente, respectivamente.....	26
Figura 5	Apresentação das atenuações da região central e periférica segundo a gravidade da estenose valvar aórtica.....	27
Figura 6	Correlação entre a razão da atenuação centro/periferia e parâmetros ecocardiográficos de gravidade da estenose aórtica.....	29
Figura 7	Exemplos clínicos de topografia da calcificação valvar.....	33

Tabela 1	Características clínicas e demográficas da população.....	20
Tabela 2	Características ecocardiográficas da população geral.....	21
Tabela 3	Características clínicas e ecocardiográficas segundo a gravidade da estenose aórtica.....	23
Tabela 4	Análise multivariada (modelo logístico) para associação entre o grau de calcificação valvar e a razão da atenuação centro/periferia.....	30

Resumo

Lopes ASSA. *Correlação entre topografia da calcificação valvar e repercussão hemodinâmica na estenose aórtica degenerativa* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: A deposição de cálcio junto aos folhetos valvares esta intimamente relacionada à fisiopatologia da estenose valvar aórtica degenerativa (EAD). A tomografia computadorizada com multidetectores (TCMD), além de possibilitar o delineamento tridimensional das estruturas cardíacas, permite a quantificação da intensidade da calcificação valvar. Atualmente, a relação entre a localização dos depósitos valvares de cálcio e a gravidade hemodinâmica na estenose aórtica permanece incerta. **Objetivo:** Avaliar se a topografia da calcificação valvar influencia a repercussão hemodinâmica na EAD. **Métodos:** Trata-se de estudo prospectivo, unicêntrico, incluindo 97 pacientes com EAD moderada ou importante. O escore de cálcio da valva aórtica foi calculado a partir da TCMD sem contraste. A topografia da calcificação valvar foi avaliada através de análise tomográfica específica com infusão de baixa dose de contraste endovenoso, objetivando uma detalhada segmentação anatômica dos planos valvares. A medida da atenuação, expressa em unidades Hounsfield (UH), foi utilizada para quantificar o conteúdo de cálcio na região central e periférica do plano valvar aórtico. **Resultados:** Pacientes com EAD importante apresentaram escore de cálcio valvar aórtico superior ao dos portadores de EAD moderada (3131 ± 1828 unidades Agatston [UA] e 1302 ± 846 UA, respectivamente; $p < 0,001$). Quanto à topografia da calcificação, pacientes com EAD importante exibiram atenuações significativamente maiores no centro do plano valvar do que em sua periferia ($507,4 \pm 181,7$ UH vs. $449,8 \pm 114,5$ UH; $p = 0,001$). Inversamente, pacientes com EAD moderada apresentaram menor atenuação na região central do que na periferia valvar ($308,7 \pm 92,9$ UH vs. $347,6 \pm 84,2$ UH, $p < 0,001$). A razão da atenuação centro/periferia também foi significativamente maior nos pacientes com EAD importante ($1,14 \pm 0,32$ vs. $0,89 \pm 0,13$; $p < 0,001$), permanecendo significativamente associada à presença de EAD importante mesmo após ajuste para o grau subjacente de calcificação

valvar. **Conclusão:** A gravidade da EAD parece resultar não apenas do grau de calcificação, mas também da localização dos depósitos valvares de cálcio.

Descritores: estenose da valva aórtica; fisiopatologia; tomografia; calcinose; topografia; ecocardiografia Doppler.

Abstract

Lopes ASSA. *Correlation between topographic distribution of aortic valve calcium and hemodynamic repercussion in degenerative aortic stenosis* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

Introduction: The pathophysiology of degenerative aortic valve stenosis (AS) is intimately related to the development of calcific deposits in the valve structure. Multidetector computed tomography (MDCT), a reliable method to delineate the tridimensional heart geometry, has been shown to accurately quantify the global aortic valve calcium content. Currently, the relationship between calcium location and hemodynamic disease severity is poorly understood. **Objective:** The present prospective study was conducted to test the hypothesis of whether the location of valve calcification influences the functional severity of AS. **Methods:** Prospective, single-arm study including 97 patients with diagnosed moderate or severe AS. Aortic valve calcium score was calculated from non-contrast multidetector computed tomography (MDCT). “Low-contrast-dose” MDCT images were acquired for segmentation of the cardiac anatomy, with the attenuation, expressed in Hounsfield units (HU), used to quantify the calcium content at the central and peripheral regions of the aortic valve zone. **Results:** The calcium score was higher among patients with severe AS compared to patients without severe AS (3131 ± 1828 Agatston units [AU] vs. 1302 ± 846 AU respectively; $p < 0.001$). Patients with severe AS had significantly higher attenuations at the center of the valve than at its periphery (507.4 ± 181.7 HU vs. 449.8 ± 114.5 HU; $p = 0.001$). Conversely, patients without severe AS had lower attenuation at the center than at the periphery of the valve (308.7 ± 92.9 HU vs. 347.6 ± 84.2 HU; $p < 0.001$). The center/periphery attenuation ratio was significantly higher for patients with severe AS than for those without severe disease (1.14 ± 0.32 vs. 0.89 ± 0.13 ; $p < 0.001$), and remained significantly associated with the presence of severe AS even after adjusting for the underlying degree of valve calcification. **Conclusion:** The severity of degenerative aortic valve stenosis appears to result not only from the degree of calcification but also from the localization of the calcific deposits within the valve.

Descriptors: aortic valve stenosis; physiopathology; tomography; calcinosis; topography; echocardiography.

1. Introdução

No Brasil, projeções do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) evidenciam aumento progressivo da sobrevida média da população, com conseqüente incremento da faixa etária geriátrica¹. Os avanços da medicina e as melhorias nas condições gerais de vida da população repercutiram no sentido de elevar a expectativa de vida ao nascer, modificando a pirâmide etária brasileira. Estimativas atuais indicam que o contingente populacional acima dos 65 anos de idade deverá quadruplicar até o ano de 2050, representando 23% da população brasileira¹. Mantidas estas tendências, conclui-se que o Brasil caminha rapidamente para um perfil demográfico cada vez mais envelhecido, o que implicará na elevação da prevalência de doenças relacionadas à senilidade, como a estenose aórtica degenerativa (EAD), que afeta aproximadamente 3 a 5% da população com mais de 75 anos e 8,9% das pessoas com mais de 85 anos de idade^{2,3,4}.

Fisiopatologicamente, a EAD resulta da progressiva calcificação da valva aórtica com uma complexa interação de três processos biológicos: aterosclerose, estresse oxidativo e biomineralização valvar⁵⁻¹³. A deposição de cálcio gera espessamento e imobilidade das semilunares, acarretando prejuízo funcional e conseqüente obstrução ao fluxo sanguíneo sistólico¹⁴⁻¹⁶. De fato, a literatura comprova que o grau de calcificação valvar é diretamente proporcional à gravidade hemodinâmica da EAD. Estudos ressaltam que a intensidade de calcificação é um dos principais preditores de desfechos clínicos na EAD¹⁷. Rosenhek e colaboradores, em estudo prospectivo com portadores de EAD, observaram que o nível de calcificação valvar foi o único preditor independente de eventos clínicos (óbito e cirurgia de substituição

valvar)¹⁸. Estudo conduzido por Otto e colaboradores, com inclusão de pacientes assintomáticos com graus variados de EAD, verificou que a velocidade de jato aórtico e a taxa de progressão da calcificação foram os principais preditores de desfechos clínicos, com sobrevida livre de eventos de apenas 26% em 5 anos para aqueles com velocidades de jato aórtico superiores a 4 m/s e níveis expressivos de calcificação¹⁹.

Diversos métodos de imagem são empregados na prática clínica para estimar a calcificação da valva aórtica, dada à sua relevância na etiopatogenia e apresentação hemodinâmica da EAD. Particularmente, a tomografia computadorizada com multidetectores (TCMD) revelou-se como método de alta precisão para quantificação do conteúdo global de cálcio valvar^{20,21}. Estudos demonstram correlação positiva entre o valor do escore tomográfico de cálcio valvar aórtico, medido em unidades *Agatston* (UA), e parâmetros hemodinâmicos ecocardiográficos como área valvar e a velocidade máxima do jato aórtico. Cowell e colaboradores constataram correlação linear entre gravidade hemodinâmica ecocardiográfica e o escore tomográfico de cálcio da valva aórtica²². Analogamente, Messika-Zeitoun e colaboradores, a partir da apreciação de valvas aórticas estenóticas retiradas de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico, observaram que o escore de cálcio tomográfico também se correlacionava com a quantificação histopatológica de cálcio valvar²³.

A relação da localização dos depósitos valvares de cálcio e a gravidade hemodinâmica na EAD permanece incerta. Neste contexto, a TCMD parece ser um método apropriado por delinear fidedignamente a geometria tridimensional das estruturas cardíacas, com detecção visual dos núcleos de calcificação

valvar^{24,25}. Não obstante à inequívoca importância do grau de calcificação para o desenvolvimento da EAD, a localização topográfica dos aglomerados calcíficos poderia influenciar a mecânica funcional do aparato valvar aórtico, com repercussão na apresentação hemodinâmica da doença. Um pequeno estudo retrospectivo, com análise de achados incidentais em tomografias de tórax sem contraste de uma população geral, sugeriu que a localização da calcificação valvar aórtica poderia associar-se ao surgimento de gradientes de pressão. Entretanto, a falta de contraste impediu a identificação precisa da topografia dos depósitos de cálcio ao longo das semilunares²⁶.

2. Objetivos

2.1 Objetivo Primário

Avaliar a influência da localização da calcificação valvar aórtica na repercussão hemodinâmica da EAD.

2.2 Objetivo secundário

Analisar a correlação entre a calcificação valvar aórtica com calcificação em territórios coronariano e mitral.

3. Métodos

3.1 Delineamento do estudo

Trata-se de estudo prospectivo, unicêntrico, com inclusão de pacientes com EAD moderada ou grave segundo avaliação ecocardiográfica, submetidos à TCMD para determinação da topografia da calcificação valvar de acordo com um protocolo pré-definido de aquisição de imagens, especificamente desenvolvido para o presente estudo. A etiologia degenerativa foi caracterizada através do achado de fibrocalcificação valvar à ecocardiografia transtorácica, na ausência de achados compatíveis com sequela reumática (fusão comissural, doença mitro-aórtica) ou indicativos de valva bicúspide. A gravidade da estenose aórtica também foi definida segundo avaliação ecocardiográfica transtorácica bidimensional. A EAD foi definida como importante na presença de ao menos um dos seguintes critérios: área valvar aórtica $\leq 1,0 \text{ cm}^2$; gradiente pressórico médio transvalvar aórtico $\geq 40 \text{ mmHg}$ ou velocidade máxima do jato aórtico $\geq 4,0 \text{ m/s}$. A EAD foi considerada como moderada na ausência de critérios de estenose importante e com ao menos um dos seguintes parâmetros: área valvar aórtica entre 1,0 a 1,5 cm^2 ; gradiente pressórico médio transvalvar aórtico entre 25 a 40 mmHg ; velocidade máxima do jato aórtico entre 3,0 a 4,0 m/s ²⁷.

O protocolo do estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram submetidos à Comissão Científica do Instituto do Coração (InCor) e aprovados pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da

Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), em sessão de 22 de janeiro de 2014, sob o número 513.802. Foram obtidas as anuências no TCLE de todos os pacientes participantes ou seus familiares mais próximos, quando os pacientes estavam incapacitados de fornecê-la (Anexo A).

3.2 Critérios de inclusão

Para participação no estudo, foram necessários os seguintes critérios de inclusão:

- Idade acima de 55 anos.
- Estenose aórtica de etiologia degenerativa moderada ou importante de acordo com avaliação ecocardiográfica transtorácica, independente da sintomatologia.
- Assinatura do TCLE.

3.3 Critérios de exclusão

Os pacientes foram excluídos do estudo caso apresentassem um dos seguintes critérios:

- Estenose aórtica de etiologia reumática ou bicúspide.

- Cirurgia cardíaca prévia.
- Outras doenças valvares significativas.
- Disfunção ventricular esquerda com fração de ejeção < 50%.
- Insuficiência renal crônica com *clearance* de creatinina < 45 mL/min/1,73 m²).

3.4 População

Selecionados portadores de EAD moderada ou importante em seguimento regular no ambulatório de doenças valvares do InCor- HC-FMUSP. Entre outubro de 2015 e agosto de 2016, foram incluídos cento e quatro pacientes. Destes, quatro foram excluídos por coleta incompleta de dados (um óbito; uma cirurgia de troca valvar aórtica durante protocolo; duas recusas para realização da tomografia de tórax). Em três casos houve necessidade de descontinuidade de participação por diagnóstico de valvopatia bicúspide durante execução dos exames. Portanto, a população final do estudo foi composta por um total de noventa e sete pacientes.

3.5 Avaliação ecocardiográfica

Todos os pacientes foram submetidos a ecocardiografia transtorácica bidimensional (iE33, *Philips medical systems*, Andover, MA, Estados Unidos),

realizada por operadores alheios às características clínicas e tomográficas dos pacientes, com intervalo máximo de 120 dias em relação ao protocolo de tomografia. As imagens foram armazenadas digitalmente no disco rígido do próprio aparelho para posterior leitura e realização de medidas e cálculos em estação de trabalho com programa específico (Q-Lab, versão 8.0, *Philips Medical Systems*, Andover, MA, Estados Unidos).

Os seguintes parâmetros foram analisados na ecocardiografia transtorácica: dimensões das câmaras; volume do ventrículo esquerdo (VE); átrio esquerdo (AE); massa do VE; fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) pelo método de Simpson; análise da função diastólica do VE; medida da velocidade máxima do jato aórtico; aferição da área da valva aórtica com o método de planimetria; estimativa dos gradientes de pressão (máximo e médio) entre o VE e a valva aórtica através do *Doppler* contínuo; presença de insuficiência aórtica; identificação e quantificação de outras valvopatias associadas.

3.6 Avaliação tomográfica

Todos os pacientes selecionados foram submetidos à TCMD de 320 canais (*AquilionOne*, *Toshiba Medical Systems*, Tochigi-Ken, Japão). Inicialmente, realizada uma sequência de imagens sem utilização de meio de contraste para determinação do escore de cálcio da valva aórtica de acordo

com o seguinte protocolo de aquisição: acoplamento eletrocardiográfico com obtenção das imagens na fase diastólica do ciclo cardíaco (70% do intervalo RR); dose de 120 kV; intensidade de corrente do tubo de 450 mA; colimação de 320 por 0,5 mm; espessura dos cortes tomográficos de 3 mm. A população do estudo foi exposta a uma radiação média de $2,2 \pm 0,2$ mSV. O escore de cálcio valvar aórtico foi calculado através de um programa específico (*Aquarius, iNuition, TeraRecon*, Foster City, CA, Estados Unidos), sendo expresso em UA. A calcificação foi definida como 4 *pixels* contíguos com densidade acima de 130 unidades Hounsfield (UH). Posteriormente, realizada uma aquisição tomográfica adicional do tórax de acordo com um protocolo específico com utilização de baixas doses de contraste iodado. Tal protocolo objetivou a diminuição da atenuação relacionada às doses habituais de contraste para assim permitir a aquisição de imagens apropriadas para a segmentação anatômica tridimensional do coração e para assegurar a capacidade de identificar e quantificar os depósitos valvares de cálcio (Figura 1).

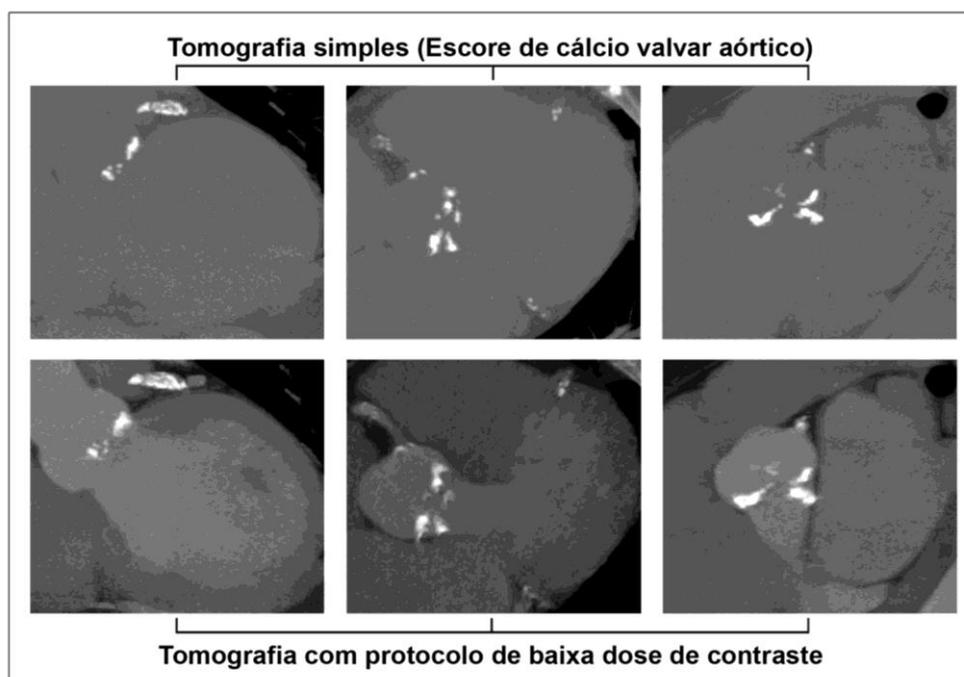


Figura 1 - Ilustração comparativa da tomografia de tórax com multidetectores (TCMD) para obtenção do escore de cálcio valvar aórtico (quadros superiores) e com protocolo de baixa dose de contraste (quadros inferiores) de um paciente. Da esquerda para direita: projeção coronal, axial e sagital. Nota-se que a TCMD com baixa dose de contraste possibilita tanto uma nítida segmentação das estruturas vasculares e do ventrículo esquerdo quanto a visualização dos depósitos de cálcio ao longo das semilunares.

O protocolo de TCMD com baixa dose de contraste endovenoso (*low-contrast-dose*) foi conduzido com acoplamento eletrocardiográfico (30 a 80% do intervalo RR) e aquisição volumétrica em um batimento cardíaco (tempo de rotação mínima de 350 ms; colimação de 320 por 0,5 mm; reconstrução automática com espessura de cortes de 0,5 mm; cobertura de 12 cm; tensão de 120 kV; corrente do tubo de 400 a 580 mA, de acordo com índice de massa do paciente; radiação média para a amostra de $3,3 \pm 1,6$ mSV). Através de uma imagem referencial, uma região circular de interesse foi delineada na aorta descendente. Procedeu-se com infusão endovenosa (5 mL/s) de contraste não-iônico iodado (iopromida, Ultravist 370 mg I/mL, Bayer Schering Pharma,

Berlim, Alemanha) na dose de 0,7 mL/Kg, com limite máximo de 50 mL. Tão logo a região circular de interesse, traçada na aorta descendente, atingisse densidade de 180 UH, o paciente era instruído a manter uma inspiração profunda e as imagens eram adquiridas. Este protocolo de baixa dose de contraste resultou em significativa redução da atenuação na aorta ascendente comparada a uma coorte de controle com 15 pacientes consecutivos (mediana [intervalo interquartil]: 273 [245 - 310] UH *versus*. 555 [527 - 798] UH, respectivamente; $p < 0,01$) submetidos à angiotomografias torácicas com uso de contraste em dose convencional (1 a 2 mL/Kg, com limite máximo de 90 mL).

3.6.1 Análise das imagens tomográficas com baixa dose de contraste

As imagens da TCMD obtidas segundo o protocolo com baixa de contraste foram analisadas segundo as seguintes etapas: 1) identificação do plano valvar aórtico; 2) criação de uma projeção de intensidade máxima de 10 mm a partir do plano do anel valvar aórtico em direção à aorta ascendente; 3) no eixo curto, delimitado o limite externo da zona valvar aórtica e criadas duas regiões de interesse - *region of interest* (ROI): uma ROI circular central com área de $1,0 \text{ cm}^2$ e uma ROI periférica formada pela estrutura aórtica remanescente; 4) calculada a atenuação média (em UH) de toda a zona valvar aórtica e de ambas as regiões de interesse delimitadas (ROI central e periférica) (Figura 2). Este método demonstrou uma baixa variabilidade entre

observadores para medidas consecutivas, calculada pela divisão do valor absoluto das diferenças pela média de duas medidas, conforme avaliado em uma amostra aleatória de doze pacientes (zona valvar aórtica: $3,3 \pm 3,0\%$; ROI central: $-0,9 \pm 7,7\%$; ROI periférica: $4,4 \pm 4,1\%$).

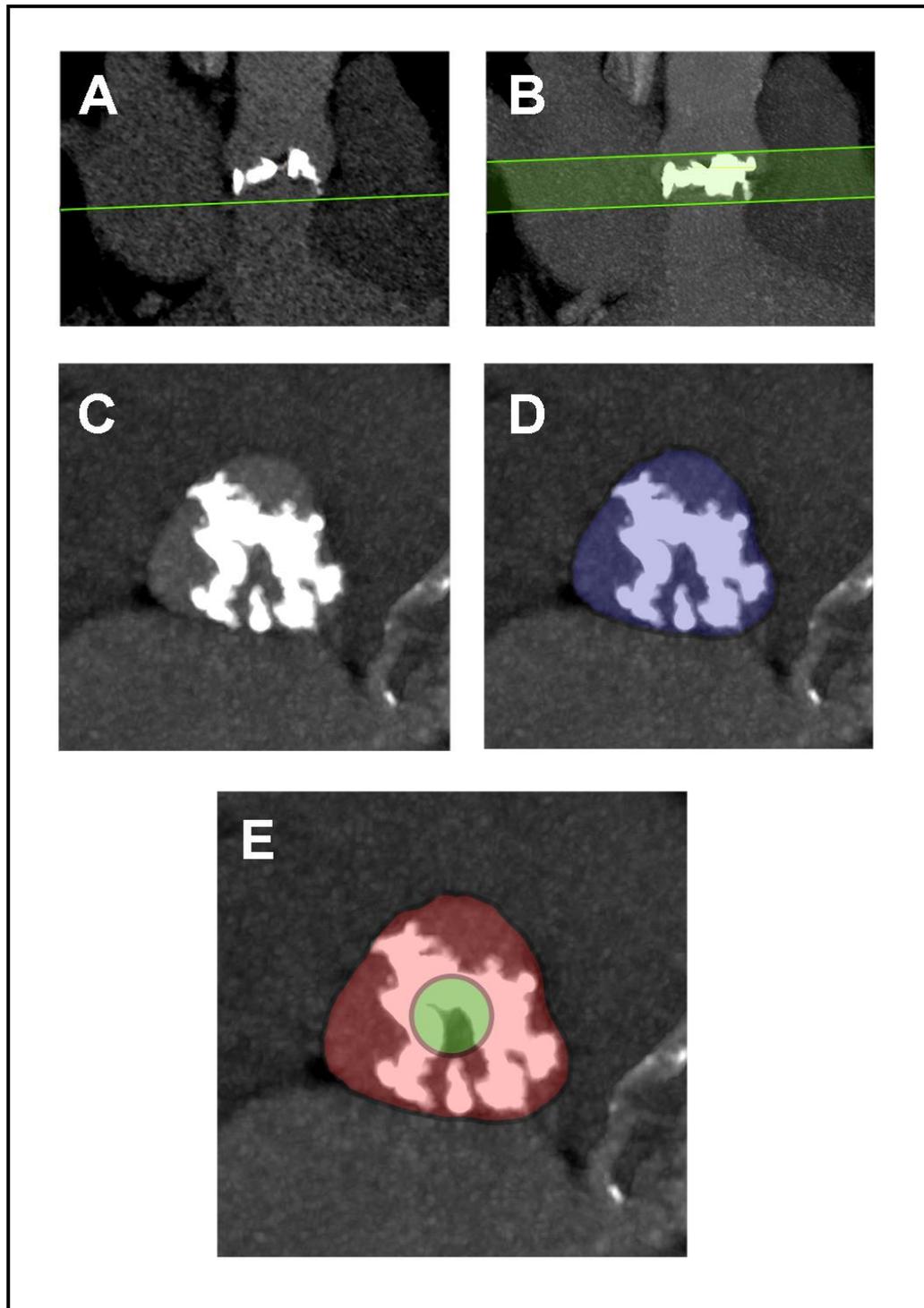


Figura 2 - Representação esquemática da análise das imagens da TCMD com baixa dose de contraste. A partir de reconstruções multiplanares, identificado o plano do anel valvar aórtico (A); sequencialmente, criada uma projeção de intensidade máxima de 10 mm a partir do plano do anel aórtico em direção da aorta ascendente (B); então, na projeção do eixo curto (C), traçados os limites externos com delineamento de toda a zona valvar aórtica (D) com criação de duas regiões de interesse ou *region of interest* (ROI): uma ROI central circular com área de $1,0 \text{ cm}^2$ (E, em verde) e uma ROI periférica que incluiu a estrutura aórtica remanescente (E, em vermelho). A atenuação média de toda a zona valvar aórtica e das respectivas regiões de interesse (ROI central e periférica) foi medida em unidades Hounsfield (UH).

3.7 Avaliação laboratorial

Todos os pacientes selecionados foram submetidos à coleta de creatinina e peptídeo natriurético cerebral (BNP) séricos.

3.8 Avaliação clínica

A avaliação clínica consistiu em anamnese completa com exploração de antecedentes como história de hipertensão arterial sistêmica (HAS), Diabetes Mellitus (DM), dislipidemia (DLP), tabagismo, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) doença arterial coronariana (DAC), revascularização miocárdica (RM); avaliação de sintomas (classe funcional de dispnéia segundo a *New York Heart Association*²⁸); registro de medicações em uso; exame clínico e dados demográficos.

3.9 Análise estatística

Os resultados foram apresentados em média \pm desvio padrão para variáveis de distribuição normal e em mediana, intervalo interquartilico para variáveis que não apresentaram distribuição normal. A diferença entre os grupos foi avaliada utilizando-se o teste t-Student bi-caudal ou teste U de Mann-Whitney para variáveis contínuas e o teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher para variáveis categóricas. Calculados os coeficientes de correlação de Pearson para avaliar a associação entre dois parâmetros quantitativos. O

valor ajustado da relação da atenuação centro/periferia (na presença de estenose aórtica importante) foi avaliado por regressão logística, com inclusão do grau subjacente de calcificação valvar e da interação entre essas duas variáveis preditivas. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Todas as análises foram realizadas com o programa estatístico SPSS 21.0 (SPSS, Chicago, IL, Estados Unidos).

4. Resultados

A população final do estudo foi composta por noventa e sete pacientes com idade média de $73,8 \pm 8,7$ anos. Houve maior proporção do sexo feminino (55,7%) com prevalência significativa de fatores de risco para doença aterosclerótica. A maioria dos pacientes (58,8%) apresentavam sintomas relacionados à EAD (Tabela 1).

Tabela 1- Características clínicas e demográficas (n=97 pacientes)

Idade, anos	73,8 ± 8,7
Sexo Feminino	54 (55,7)
Altura, cm	159,5 ± 7,9
Peso, kg	69,3 ± 14,7
Hipertensão arterial sistêmica	78 (80,4)
Diabetes <i>mellitus</i>	17 (17,5)
Fibrilação atrial	7 (7,2)
Doença arterial coronariana diagnosticada*	26 (26,8)
Tratamento coronariana invasivo prévio†	13 (13,4)
Apresentação clínica‡	
Assintomáticos	40 (41,2)
Angina	8 (8,2)
Síncope	5 (5,2)
Classe Funcional (NYHA ≥ II)	57 (58,7)
Creatinina sérica, mg/dl	1,03 ± 0,27
BNP, pg/ml	113,49 ± 106,13

BNP = peptídeo natriurético cerebral; NYHA = New York Heart Association

Números expressos em média ± desvio padrão ou n (%)

*Um ou mais vasos espicárdicos com ao menos uma lesão com estenose luminal > 50% ou tratamento coronariano invasivo prévio

†Angioplastia coronariana prévia ou cirurgia de revascularização miocárdica

‡Somatória pode ser superior a 100% na medida em que os pacientes podem apresentar mais de uma característica

Quanto às características ecocardiográficas, observamos que a maioria dos pacientes apresentavam EAD importante (72,2%), caracterizada pela presença de ao menos um critério ecocardiográfico de gravidade. A fração de ejeção média do VE foi de $61,9 \pm 7,4\%$, com volume sistólico indexado preservado (Tabela 2).

Tabela 2- Características ecocardiográficas (n=97 pacientes)

Diâmetro do átrio esquerdo, mm	40,9 ± 6,1
Espessura do septo interventricular, mm	12,2 ± 2,0
Diâmetro diastólico final do VE, mm	47,5 ± 6,1
Diâmetro sistólico final do VE, mm	31,2 ± 5,5
Volume sistólico indexado, ml	37,4 ± 11,6
Fração de ejeção do VE, %	61,9 ± 7,4
Índice de massa do VE, g/m ²	121,0 ± 30,1
Área valvar aórtica, cm ²	0,9 ± 0,2
Velocidade máxima do jato aórtico, m/s	4,1 ± 0,7
Gradiente aórtico médio, mmHg	40,8 ± 15,1
Área valvar aórtica ≤ 1 cm ²	69 (71,1)
Velocidade máxima do jato aórtico ≥ 4 m/s	52 (53,6)
Gradiente aórtico médio ≥ 40 mmHg	44 (45,4)
Estenose aórtica importante*	70 (72,2)

Números expressos em média ± desvio padrão ou n (%)

VE= ventrículo esquerdo

* área valvar aórtica ≤ 1,0 cm² ou gradiente médio ≥ 40 mmHg ou velocidade máxima do jato aórtico ≥ 4,0 m/s

Na análise comparativa entre portadores de EAD importante e moderada, notamos diferenças ecocardiográficas significativas relacionadas intrinsecamente ao estágio da doença valvar. O grupo de pacientes com EAD importante (n=70) apresentou maior espessura de septo e parede posterior do VE; menores diâmetros ventriculares; gradientes de pressão e velocidades de jato aórtico mais elevadas; além de baixos valores de área valvar aórtica. Do mesmo modo, o grupo com EAD importante também apresentou níveis de BNP significativamente superiores. Não observamos diferenças entre os grupos relacionadas às características demográficas e clínicas (Tabela 03).

Tabela 3- Características clínicas e ecocardiográficas segundo a gravidade da estenose aórtica

Variável	População geral (n=97)	EAD moderada (n=27)	EAD importante (n=70)	P
Idade, anos	73,8 ± 8,7	72,6 ± 7,2	74,2 ± 9,2	0,4
Sexo feminino	54 (55,7)	16 (59,3)	38 (54,3)	0,8
Altura, cm	159,5 ± 7,9	158,1 ± 8,3	160,0 ± 7,7	0,3
Peso, kg	69,3 ± 14,7	73,0 ± 15,2	67,9 ± 14,3	0,1
Hipertensão arterial	78 (80,4)	25 (92,6)	53 (75,7)	0,09
Diabetes <i>mellitus</i>	17 (17,5)	6 (22,2)	11 (15,7)	0,6
Fibrilação atrial	7 (7,2)	2 (7,4)	5 (7,1)	0,99
Doença arterial coronariana*	26 (26,8)	7 (26,0)	19 (27,1)	0,99
Tratamento coronariano invasivo prévio †	13 (13,4)	5 (18,5)	8 (11,4)	0,5
Creatinina sérica, mg/dl	1,0 ± 0,3	1,1 ± 0,3	1,0 ± 0,2	0,2
BNP, pg/ml	113,5 ± 106,1	85,3 ± 68,1	123,6 ± 115,5	0,05
Diâmetro do átrio esquerdo, mm	40,9 ± 6,1	42,6 ± 4,8	41,2 ± 6,4	0,08
Espessura do septo interventricular, mm	12,2 ± 2,0	11,4 ± 1,5	12,5 ± 2,0	0,02
Diâmetro diastólico final do VE, mm	47,5 ± 6,1	50,4 ± 7,6	46,4 ± 5,0	<0,01
Diâmetro sistólico do VE, mm	31,2 ± 5,5	34,1 ± 7,1	30,1 ± 4,2	<0,01
Volume sistólico indexado, ml	37,4 ± 11,6	38,5 ± 13,1	37,0 ± 11,0	0,6
Fração de ejeção do VE, %	61,9 ± 7,4	59,1 ± 8,7	63,0 ± 6,7	0,02
Índice de massa do VE, g/m ²	121,0 ± 30,1	122,2 ± 30,0	120,6 ± 30,3	0,8
Área valvar aórtica, cm ²	0,9 ± 0,2	1,2 ± 0,1	0,8 ± 0,2	<0,01
Velocidade máxima do jato aórtico, m/s	4,1 ± 0,7	3,4 ± 0,5	4,3 ± 0,6	<0,01
Gradiente médio aórtico, mmHg	40,8 ± 15,1	27,2 ± 7,5	46,0 ± 14,0	<0,01
Área valvar aórtica ≤ 1 cm ²	69 (71,1)	0,0	69 (98,6)	<0,01
Velocidade máxima do jato aórtico ≥ 4 m/s	52 (53,6)	0,0	52 (74,3)	<0,01
Gradiente aórtico médio ≥ 40 mmHg	44 (45,4)	0,0	44 (63,0)	<0,01

BNP = peptídeo natriurético cerebral; NYHA = New York Heart Association

Números expressos em média ± desvio padrão ou n (%)

*Um ou mais vasos espicárdicos com ao menos uma lesão com estenose luminal > 50% ou tratamento coronariano invasivo prévio

†Angioplastia coronariana prévia ou cirurgia de revascularização miocárdica

Quanto à calcificação valvar aórtica, observamos que a média populacional do escore tomográfico de cálcio valvar aórtico foi de 2622 ± 1809 UA, variando de 21 a 7491 UA. Comparativamente, o escore de cálcio valvar aórtico foi maior no grupo com EAD importante do que no grupo com lesão valvar moderada (3131 ± 1828 UA *versus* 1302 ± 846 UA, respectivamente; $p < 0,001$). Houve correlação significativa entre o escore de cálcio valvar aórtico e parâmetros de gravidade da estenose aórtica (área valvar aórtica, gradiente de pressão médio e velocidade máxima do jato aórtico; $p < 0,001$) (Figura 3).

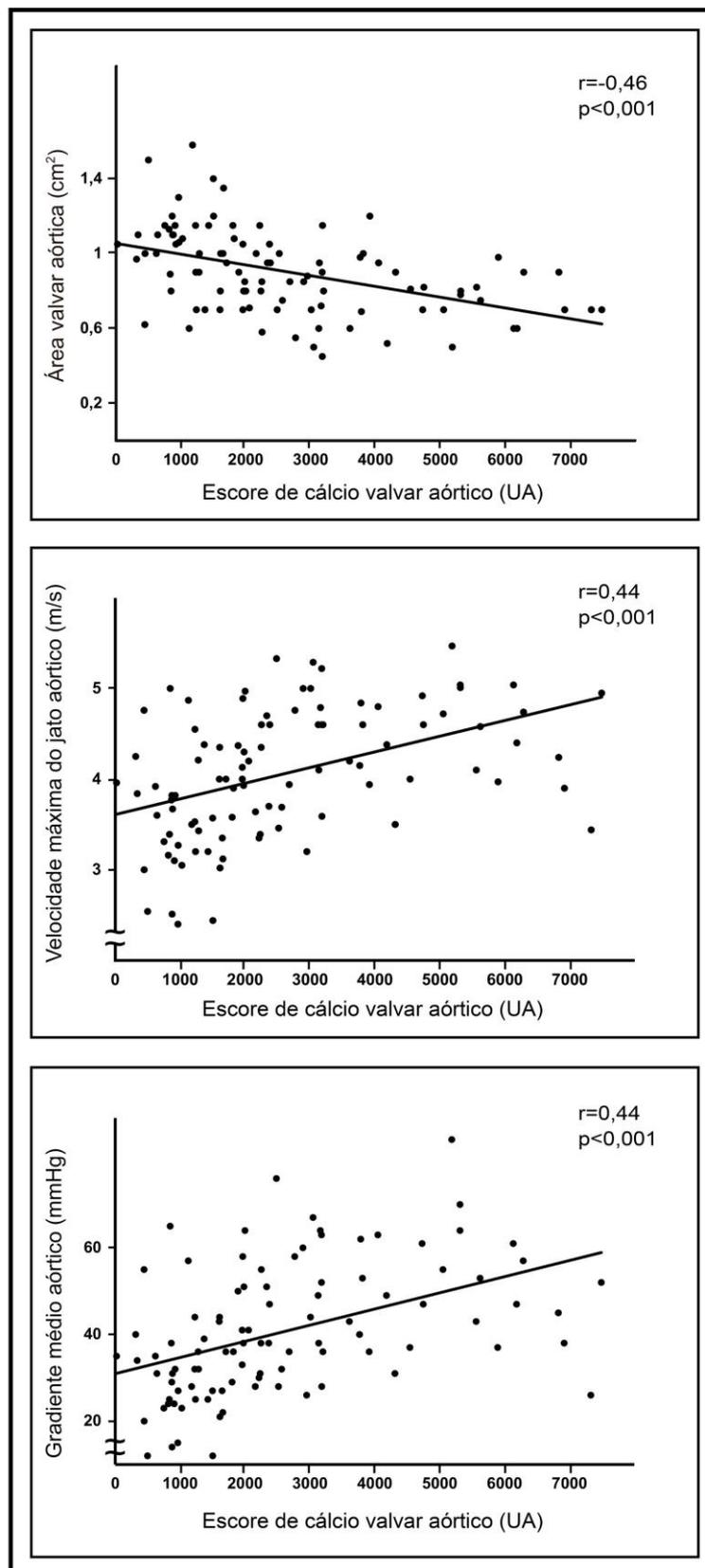


Figura 3- Correlação entre o escore de cálcio valvar aórtico (expresso em unidades Agatston [UA]) e parâmetros ecocardiográficos de gravidade da estenose aórtica (de cima para baixo: área valvar, velocidade máxima do jato aórtico, gradiente médio aórtico).

No protocolo de tomografia com baixa dose de contraste, a atenuação na zona valva aórtica foi significativamente maior do que aquela verificada na aorta ascendente, compatível com níveis elevados de calcificação valvar (425 ± 118 UH *versus* 284 ± 92 UH, respectivamente; $p < 0,001$). Além disso, a atenuação da zona valvar aórtica nas imagens tomográficas com baixa dose de contraste apresentou correlação linear com o grau de calcificação medido através do escore de cálcio valvar aórtico. Em contrapartida, a atenuação na aorta ascendente não se correlacionou com o escore de cálcio valvar (Figura 4).

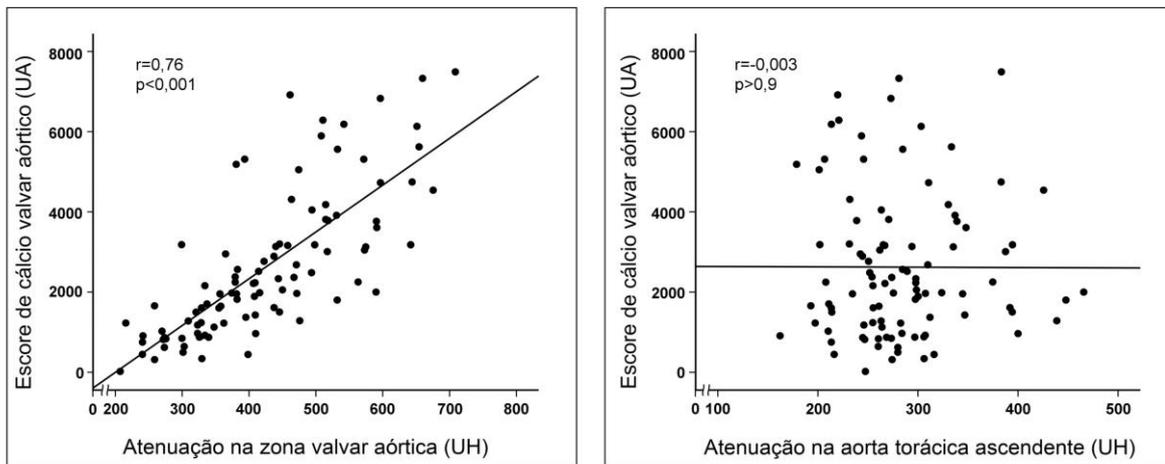


Figura 4 - Painele à esquerda: correlação entre a atenuação da zona valvar aórtica e escore de cálcio valvar aórtico; painele à direita: correlação entre a atenuação da aorta ascendente e escore de cálcio valvar aórtico. UA= unidades Agatston; UH= Unidades Hounsfield.

A distribuição topográfica da calcificação valvar aórtica diferiu entre pacientes com EAD importante e moderada. Os portadores de estenose aórtica importante apresentaram atenuações significativamente maiores na região central do que na periferia valvar ($507,4 \pm 181,7$ UH *versus* $449,8 \pm 114,5$ UH, respectivamente; $p=0,001$) (Figura 5). O oposto foi observado nos pacientes com estenose aórtica moderada: a atenuação foi menor na região central do que na periferia ($308,7 \pm 92,9$ UH *versus* $347,6 \pm 84,2$ UH, respectivamente; $p<0,001$) (Figura 5). Analogamente, a razão da atenuação centro/periferia foi significativamente maior nos pacientes com EAD importante do que nos portadores de estenose moderada ($1,14 \pm 0,32$ *versus* $0,89 \pm 0,13$, respectivamente; $p<0,001$) (Figura 5).

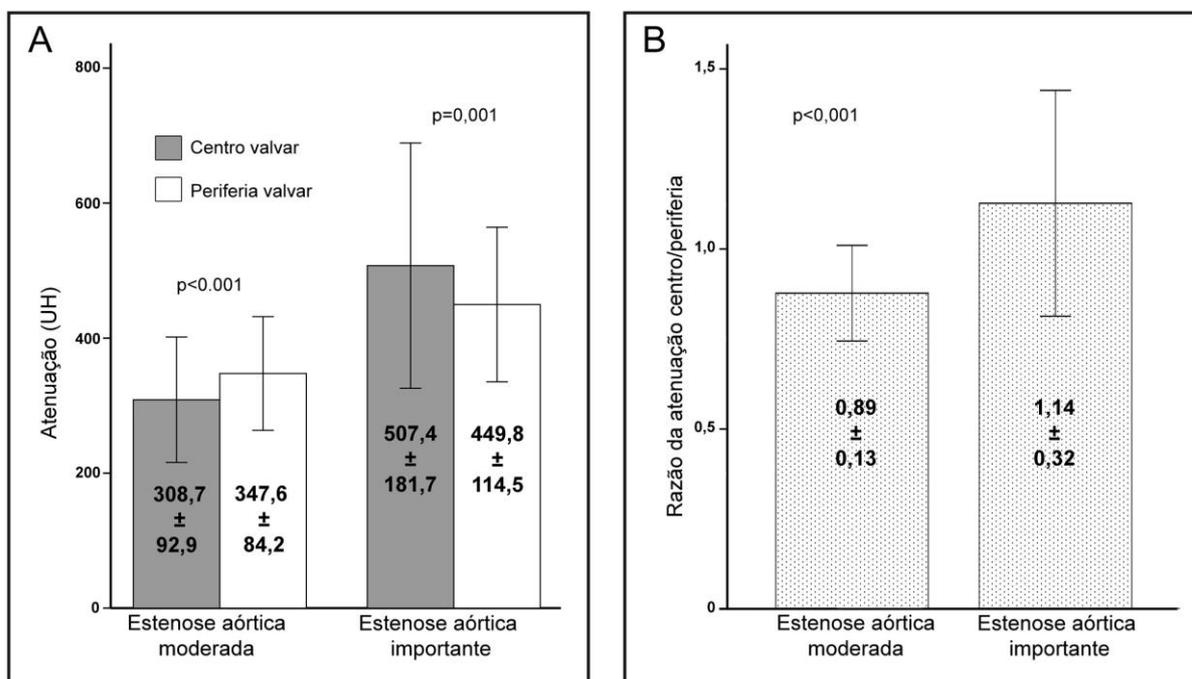


Figura 5 - (A) Comparação entre a atenuação central e periférica da valva aórtica para pacientes com estenose aórtica moderada (gráficos à esquerda) e importante (gráficos à direita); (B) Razão da atenuação centro/periferia para pacientes com estenose aórtica moderada e importante (barras representam as médias com 1 desvio-padrão).

A topografia da calcificação, representada pela razão da atenuação centro/periferia, correlacionou-se com todos os parâmetros ecocardiográficos hemodinâmicos e anatômicos de gravidade (Figura 6). Adicionalmente, a razão centro/periferia permaneceu significativamente associada à presença de EAD importante mesmo após análise multivariada ajustada para o grau de calcificação valvar aórtica (Tabela 4).

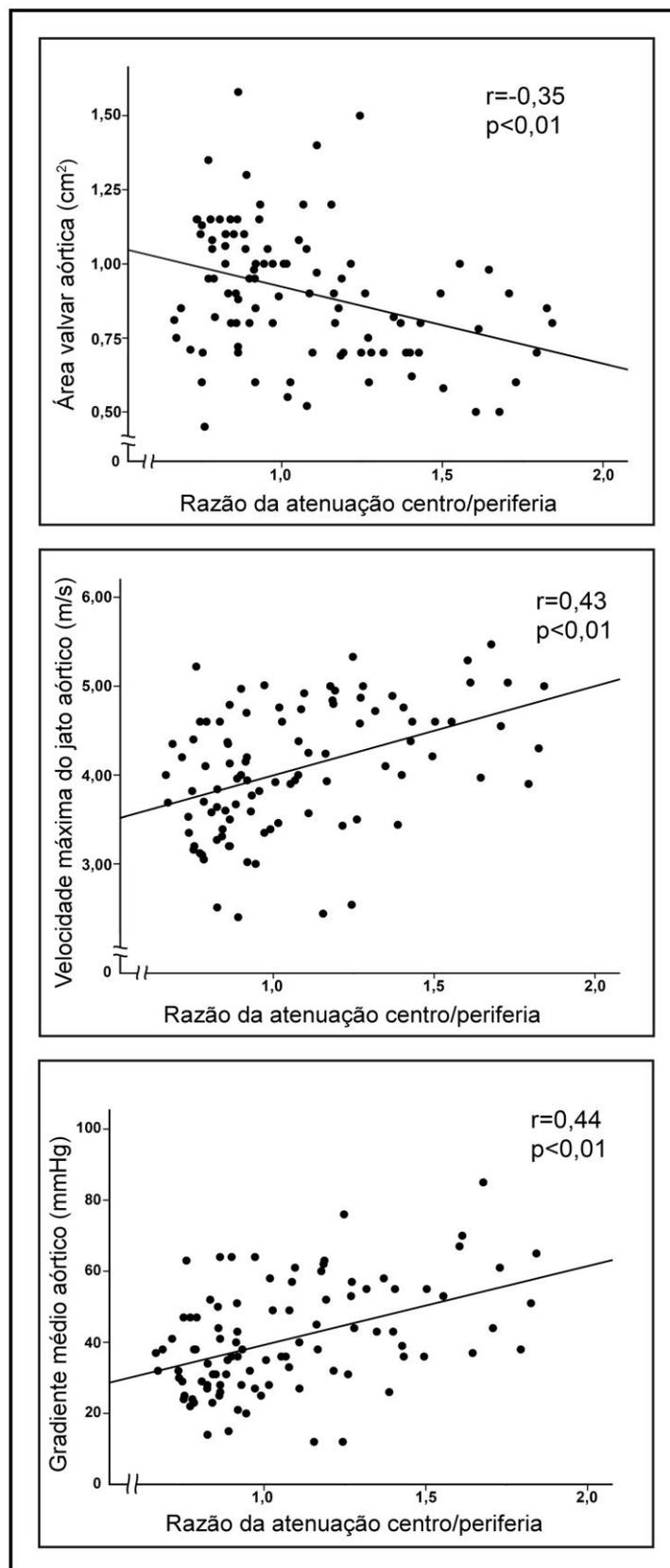


Figura 6 - Correlação entre a razão da atenuação centro/periferia e parâmetros ecocardiográficos de gravidade da estenose aórtica (de cima para baixo: área valvar, velocidade máxima do jato aórtico, gradiente médio aórtico).

Tabela 4- Análise multivariada (modelo logístico) para associação entre o grau de calcificação valvar e a razão da atenuação centro/periferia

	Odds ratio	Intervalo de confiança (95%)	p
Escore de cálcio aórtico*	1,38	1,11 – 1,73	0,004
Razão da atenuação centro/periferia na valva aórtica†	2,23	1,32 – 3,85	0,003
Interação entre escore de cálcio e razão centro/periferia	-	-	0,04

*Para cada 100 unidades de escore de cálcio

†Para cada 10 unidades de razão centro/periferia

A calcificação valvar aórtica, medida pelo escore de cálcio, não se correlacionou com calcificação coronariana ($p= 0,26$) e com deposição de cálcio mitral ($p = 0,15$).

5. Discussão

O presente estudo demonstra que a topografia dos depósitos valvares de cálcio associa-se de maneira independente com a gravidade hemodinâmica da EAD. Pacientes com calcificação concentrada na região central da valva aórtica apresentaram menores áreas valvares, maiores gradientes de pressão e maiores velocidades de jato aórtico. A figura 6 apresenta de maneira clara a correlação significativa entre a razão da atenuação centro/periferia com todos os parâmetros ecocardiográficos empregados na avaliação da repercussão hemodinâmica e de gravidade na EAD (área valvar, gradiente médio de pressão e velocidade máxima do jato aórtico).

Observamos uma associação positiva entre a intensidade da deposição calcífica e a gravidade da estenose aórtica (Figura 3), reforçando a importância do grau absoluto de calcificação valvar na fisiopatologia da doença, conforme previamente demonstrado^{29,30}. Contudo, os dados deste trabalho expandem este conceito, sugerindo a participação de dois fatores etiopatogênicos principais na EAD: a quantidade integral da calcificação e a topografia dos depósitos calcíficos ao longo das semilunares. Notamos que a distribuição central da calcificação valvar aórtica é associada à gravidade mesmo na ausência de deposição maciça de cálcio, conforme ilustrado nos casos clínicos apresentados na Figura 7.

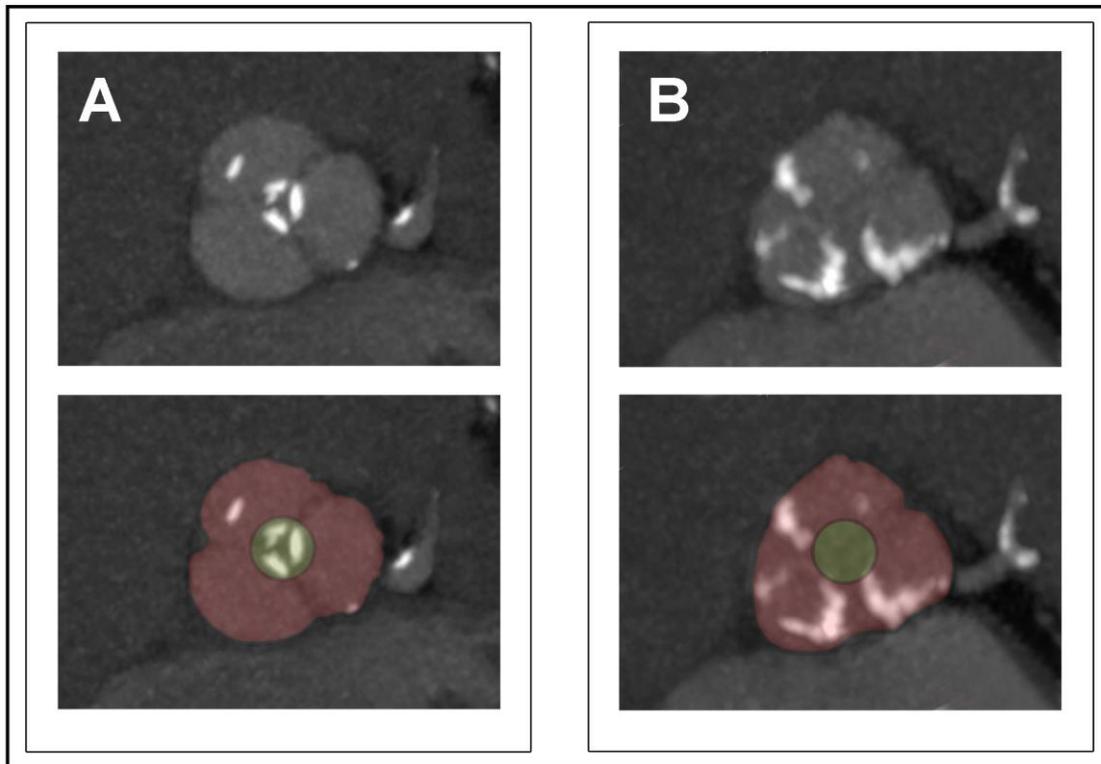


Figura 7 - Exemplos ilustrativos do protocolo de tomografia computadorizada com multidetectores (TCMD) com baixa dose de contraste para dois pacientes com diferentes padrões topográficos de calcificação. (A) mulher de 79 anos com estenose aórtica degenerativa (EAD) sintomática (área valvar aórtica de $0,8 \text{ cm}^2$, gradiente médio aórtico de 65 mmHg , velocidade do jato aórtico de 5 m/s). Notamos uma quantidade relativamente baixa de calcificação (escore de cálcio valvar de 847 unidades Agatston [UA]), restrita basicamente ao centro da valva. (B) mulher de 79 anos com EAD assintomática (área valvar aórtica de $1,2 \text{ cm}^2$, gradiente médio aórtico de 32 mmHg , velocidade do jato aórtico de $3,5 \text{ m/s}$). Notamos uma calcificação mais intensa (escore de cálcio de 1226 UA) sem acometimento do centro valvar.

O escore de cálcio valvar aórtico, obtido através da TCMD sem contraste endovenoso, permite uma medida objetiva e exata da deposição de cálcio valvar na estenose aórtica. De fato, diretrizes atuais recomendam a análise do escore de cálcio valvar para elucidação diagnóstica em cenários específicos relacionados à estenose aórtica, como nas situações de baixo fluxo^{27,31}. Entretanto, as imagens obtidas pela TCMD sem contraste

endovenoso não possibilitam uma segmentação anatômica precisa das estruturas cardíacas. Em contrapartida, as imagens tomográficas com utilização de meio de contraste em dose plena (1 a 2 mL/Kg) dificultam a identificação e quantificação dos depósitos de cálcio dada à intensa atenuação das imagens. Por conseguinte, um protocolo de TCMD com baixa dose de contraste endovenoso foi deliberadamente elaborado para o presente estudo com o objetivo de criar imagens apropriadas para segmentação anatômica das estruturas cardíacas e para identificação precisa dos aglomerados de cálcio. As análises deste estudo validaram esta estratégia uma vez que a qualidade das imagens foi satisfatória, com baixa variabilidade entre diferentes observadores. Do mesmo modo, o meio de contraste utilizado não prejudicou a definição da calcificação já que a atenuação da zona valvar aórtica nas imagens com baixa dose de contraste correlacionou-se linear e significativamente com o escore de cálcio valvar aórtico, conforme apresentado na figura 4.

A topografia da calcificação valvar, além de apresentar um novo aspecto fisiopatológico da doença, pode exprimir relevância clínica em determinados cenários, especialmente naqueles onde há discordância entre sintomatologia e caracterização anatômica da lesão valvar. Pacientes com estenose aórtica e baixo-fluxo/baixo-gradiente, por exemplo, comumente demandam avaliações adicionais para assegurar assertividade diagnóstica. Neste contexto, a definição do padrão topográfico de calcificação poderia adquirir relevância clínica, funcionando como método diagnóstico adjuvante.

Este estudo traz limitações inerentes por ser unicêntrico e empregar em uma amostra populacional razoável um protocolo de TCMD (com baixa

dose de contraste) pouco utilizado na prática clínica. Neste sentido, o objetivo primordial foi apresentar um novo aspecto fisiopatológico da doença através da demonstração da importância funcional da localização dos depósitos de cálcio. Quanto à possíveis implicações futuras, aventamos se a topografia da calcificação seria capaz de determinar padrões evolutivos específicos como instalação precoce de sintomas e comportamento hemodinâmico mais agressivo. Obviamente, investigações posteriores são imperativas para validar o papel da topografia da calcificação na prática clínica

6. Conclusão

A gravidade da estenose aórtica de etiologia degenerativa associa-se à quantidade total de cálcio valvar e ao padrão topográfico da calcificação. A localização predominantemente central dos depósitos calcíficos correlaciona-se com parâmetros ecocardiográficos de gravidade anatômica e hemodinâmica.

7. Anexos

Anexo A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

.....
.....

DOC. DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F DATA NASCIMENTO:
...../...../.....

ENDEREÇO Nº
..... APTO:

BAIRRO: CIDADE : CEP: TEL.: DDD (.....)
.....

2. RESPONSÁVEL LEGAL.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.).....

DOC. DE IDENTIDADE Nº : SEXO: M F DATA
NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO Nº
..... APTO:

BAIRRO: CIDADE : CEP: TEL.: DDD (.....)
.....

DADOS SOBRE A PESQUISA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **CORRELAÇÃO ENTRE TOPOGRAFIA DE CALCIFICAÇÃO VALVAR E REPERCUSSÃO HEMODINÂMICA NA ESTENOSE AÓRTICA**

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: **Flávio Tarasoutchi**

CARGO/FUNÇÃO: **Médico Assistente** INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº **38.974**

UNIDADE DO HCFMUSP: **Unidade Clínica de Valvopatias**

PESQUISADOR EXECUTANTE: **Antonio Sérgio de Santis Andrade Lopes**

CARGO/FUNÇÃO: **Médico Assistente** INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº **119.938**

UNIDADE DO HCFMUSP: **Unidade Clínica de Valvopatias**

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO x RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 meses

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

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

O senhor(a) esta sendo convidado para participar de uma pesquisa clínica que pretende avaliar a influência da localização da calcificação da válvula aórtica na gravidade da estenose aórtica.

A válvula aórtica esta situada na saída do ventrículo esquerdo do coração, tendo a importante função de regular o fluxo de sangue para a aorta (grande vaso sanguíneo que ramifica-se em várias artérias para distribuir sangue para os tecidos do nosso corpo). A estenose aórtica acontece quando há acúmulo de cálcio na válvula aórtica, determinando redução da abertura e prejuízo ao fluxo de sangue. Este entupimento da válvula aórtica determina acúmulo de sangue no coração, causando sintomas de insuficiência cardíaca como falta de ar aos esforços. Da mesma forma, como o fluxo de sangue para os tecidos também é prejudicada, surgem sintomas de dor no peito (angina) e desmaios (síncope). O surgimento destes sintomas determina alto risco de morte para estes pacientes, sendo necessário a cirurgia (troca da válvula) para restaurar a qualidade de vida e evitar esta evolução desfavorável.

Sabemos que a presença de muito cálcio na válvula aórtica associa-se com maior risco para o paciente evoluir com sintomas de insuficiência cardíaca, influenciando também a necessidade de cirurgia e o óbito destes pacientes. Deste modo, estudar a calcificação aórtica (nome dado para o acúmulo de cálcio na válvula) é muito importante para que possamos identificar mais facilmente pacientes que apresentam risco aumentado para desenvolver sintomas ou morrer.

O objetivo deste estudo é avaliar se a localização do cálcio na válvula pode influenciar a gravidade da estenose aórtica. Isto é importante, pois poderá nos auxiliar a encontrar grupos de pacientes que estejam em risco para uma pior evolução da doença.

Aproximadamente 100 pacientes deverão ser incluídos neste estudo. Se você concordar em participar deste estudo, será solicitado que você assine este termo de consentimento livre e esclarecido para que os procedimentos do estudo possam ser realizados para verificar se você pode ou não participar do estudo. É importante deixar claro que sua decisão é voluntária, não sendo obrigado a participar. Além disso, caso não aceite participar, você não ficará sem tratamento, mantendo seu acompanhamento médico regular. Você também poderá mudar de opinião a qualquer momento, podendo inclusive deixar o estudo, sem que isto afete o tratamento de sua doença. Este estudo não irá incluir mulheres em idade fértil.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

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

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Para estes estudo, você realizará os seguintes procedimentos:

Exames laboratoriais: serão colhidos amostras de sangue para verificar sua saúde. Será coletada 1 amostra de sangue que deverá conter aproximadamente 20 ml, sendo retirada de uma veia do seu antebraço. Esta amostra será utilizada para testes laboratoriais de rotina, que incluirão hemograma, testes para avaliar a função dos rins, perfil de gorduras (lipídico), concentração de glicose e níveis de BNP (proteína relacionada ao coração) e proteína C reativa (proteína que mede o nível de inflamação do organismo). Possíveis desconfortos: pode sangrar, ficar com manchas roxas, sentir tonturas, desmaiar, apresentar infecção no local do furo da agulha ou cateter. O laboratório não irá guardar suas amostras de sangue e as mesma deverão ser descartadas após o uso. O médico do estudo irá avaliar os resultados e comunica-lo caso seja necessário algum tratamento adicional. Seus dados serão sempre mantidos em sigilo.

Exame físico/história médica: o médico do estudo deverá fazer várias perguntas sobre sua saúde e sua história médica. O médico do estudo também irá avaliar sua saúde através do exame físico, medindo a pressão arterial, os batimentos cardíacos, avaliação do coração, pulmões, abdome, extremidades.

Ecocardiograma transtorácico tridimensional: exame feito para avaliar a função do seu coração, permitindo também avaliar sua válvula aórtica (quantidade de cálcio, grau de obstrução). Possíveis riscos: certo desconforto relacionado à certas posição para fazer o exame (deitado de lado, por exemplo). O exame não é invasivo e não provoca dor.

Tomografia computadorizada de tórax: Exame feito para medir a quantidade de cálcio na válvula aórtica e nas artérias do coração. Antes do exame sera feita uma punção de uma veia no seu antebraço ou na mão, para que possamos injetar contraste para o exame. Esta punção é realizada por profissionais treinados da instituição. Possíveis riscos da punção: apesar de muito incomuns, podem ocorrer raras complicações com dor local, hematomas, vazamento do liquid infudido para a pele, sendo mais remota ainda a infecção e trombose venosa. O senhor ficará de barriga pra cima sobre uma mesa por cerca de 20 minutos. A mesa se movimentará algumas vezes pra frente e pra trás por dentro de um anel aberto nas extremidades.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

Para avaliar a quantidade de calcificação na válvula aórtica e nas artérias do coração, será necessário o senhor(a) encher o peito de ar e prender a respiração por alguns segundos durante o exame.

Na primeira etapa do exame serão feitas imagens do seu coração sem a necessidade do meio de contraste. Na segunda etapa do exame, serão realizadas imagens do seu coração após injeção de um contraste utilizando a veia puncionada antes do início do exame. O meio de contraste utilizado é a base de iodo e é bastante seguro. Possíveis riscos do contraste: reações alérgicas ao contraste como vermelhidão na pele e coceiras são raras e passageiras. A piora da função dos rins devido ao contraste é muito incomum e ocorre sobretudo em quem tem problemas renais prévios. Esta última complicação não é esperada, já que utilizaremos uma dose de contraste muito baixa. Reações graves como choque anafilático são extremamente improváveis (1 em 10.000 pessoas).

O exame de tomografia usa radiação (raio-X) para fazer as imagens. A radiação é utilizada apenas para fazer as imagens, e será utilizada sempre que o senhor(a) estiver prendendo a respiração durante o exame. Após ser liberado, o senhor(a) continuará com seus afazeres profissionais e pessoais, sem a necessidade de ficar internado no hospital ou ter que fazer repouso em casa. Possíveis riscos: o exame não dói, porém envolve o uso de radiação para obtenção das imagens. A quantidade de radiação que vai ser usada é segura e considerada muito baixa, podendo variar de 1 a 2 mSv, o que equivale de 10 a 20 radiografias de tórax (“raio X do tórax”). Durante toda a realização do exame, o senhor(a) estará cercado de profissionais capazes de resolver qualquer tipo de desconforto que o senhor(a) possa apresentar.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

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

BENEFÍCIOS DE SUA PARTICIPAÇÃO

Sua participação neste estudo é muito importante pois nos ajudará a descobrir se o lugar onde está a calcificação na válvula aórtica pode afetar a gravidade da doença. Com os exames que serão realizados, sua equipe médica poderá entender melhor sua doença e em que estágio da evolução você se encontra. Você não pagará para fazer os procedimentos e exames do protocolo. Também não terá ganho financeiro.

Você poderá ter acesso livre as informações sobre a sua doença e sobre os resultados dos exames realizados. Todos os resultados são confidenciais e serão analisados em conjunto com os de outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum participante. Quanto à ajuda financeira com suas despesas para comparecer ao hospital para realização dos exames, não se espera que seja oferecida compensação além das básicas com alimentação e transporte, dentro de limites razoáveis. Você manterá seu seguimento médico regular, sem prejuízo de suas consultas. Também não haverá mudança nos medicamentos que utiliza regularmente.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr *Flávio Tarasoutchi* que pode ser encontrado no endereço *Rua Dr Eneas de Carvalho Aguiar, número 44, Cerqueira César, São Paulo/SP, unidade clínica de valvopatias, andar AB*. Telefone: (011) 2661-5056. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 – e-mail: cappesq@hcnnet.usp.br.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

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

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo " Correlação entre topografia da calcificação valvar e repercussão hemodinâmica na estenose aórtica "

Eu discuti com o Dr. *Flávio Tarasoutchi e/ou Dr Antonio Sérgio de Santis Andrade Lopes* sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____/____/____

Assinatura da testemunha

Data ____/____/____

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

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

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

Anexo B - Aprovação pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq)



Hospital das Clínicas da FMUSP 3954/13/079
 Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: CORRELAÇÃO ENTRE TOPOGRAFIA DA CALCIFICAÇÃO VALVAR E REPERCUSSÃO HEMODINÂMICA NA ESTENOSE AÓRTICA DEGENERATIVA

Pesquisador Responsável: Flavio Tarasoutchi

Versão: 1

Pesquisador Executante: Antonio Sérgio de Santis Andrade Lopes

CAAE: 23222213.6.0000.0068

Co-autores: Marcelo Luis Campos Vieira Cesar Higa Nomura Max Grinberg

Finalidade Acadêmica: Doutorado

Orientador: Flavio Tarasoutchi

Instituição: HCFMUSP

Departamento: COMISSÃO CIENTÍFICA DO INCOR

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 11221

Número do Parecer: 513.802

Data da Relatoria: 22/01/2014

Apresentação do Projeto: Projeto claro, justificando adequadamente a relevância do tema.

Objetivo da Pesquisa: Avaliar correlação entre topografia da calcificação valvar e a repercussão hemodinâmica em pacientes com estenose aórtica. Objetivo claro e possível de ser realizado com a metodologia proposta.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Risco baixo, tendo em vista que a proposta é de realização de exames rotineiros nos pacientes, cuja indicação já estava presente, exceto pela análise da topografia da calcificação, que não implica em exame ou risco adicional. Não há intervenção terapêutica ou médica que implique em risco adicional aos pacientes, considerando que a topografia é realizada na rotina clínica. No projeto, os pacientes talvez seja submetidos a mais um exame de topografia computadorizada e coleta de sangue que a rotina habitual, mas isto não implica em risco significativo para saúde.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Projeto adequado. Do ponto de vista metodológico, os testes estatísticos para avaliação de correlação entre os achados propostos talvez tenham de ser modificados. Os testes propostos (Chi-quadrado e t-Student) talvez não sejam os testes ideais. Considero que neste momento, esta fato não interfere no aspecto ético do trabalho ou na sua executabilidade.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Adequados. Explicação sobre os procedimentos completa, adequada e que pode ser entendida pelos pacientes.

Recomendações: Aprovação. Sugiro os pesquisadores re-avaliarem os testes estatísticos propostos para avaliar a correlação pesquisada.



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

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Aprovação.

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não.

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: **a)** desenvolver o projeto conforme delineado; **b)** elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **c)** apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; **d)** manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; **e)** encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; **f)** justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 23 de Janeiro de 2014

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

COMISSÃO CIENTÍFICA
RECEBIDO

05/02/14
Fabiano



3954)13 | 079

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

PROJETO DE PESQUISA

Título: CORRELAÇÃO ENTRE TOPOGRAFIA DA CALCIFICAÇÃO VALVAR E REPERCUSSÃO HEMODINÂMICA NA ESTENOSE AÓRTICA DEGENERATIVA

Pesquisador Responsável: Flavio Tarasoutchi

Versão: 02

Pesquisador Executante: Antonio Sérgio de Santis Andrade

CAAE: 23222213.6.0000.0068

Lopes

Co-autores: Marcelo Luis Campos Vieira Cesar Higa Nomura Max Grinberg

Finalidade Acadêmica: Doutorado

Orientador: Flavio Tarasoutchi

Instituição: HCFMUSP

Departamento: COMISSÃO CIENTÍFICA DO INCOR

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP - EMENDA

Registro on-line: 11221

Número do Parecer: 1.096.301

Data da Relatoria: 03/06/2015

Apresentação do Projeto: Objetivo claro e possível de ser realizado com a metodologia proposta. Nesta etapa, os pesquisadores solicitam modificação do método com adição de protocolo com contraste iodado nos exames de tomografia.

Objetivo da Pesquisa: Avaliar correlação entre topografia da calcificação valvar e a repercussão hemodinâmica em pacientes com estenose aórtica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Risco justifica o benefício.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Trata-se de proposta para se alterar a metodologia. Os autores pretendem utilizar protocolo com contraste iodado. Relatam que após análise preliminar de estudo piloto, sugerem modificar o protocolo com acréscimo de meio de contraste iodado em baixa dose durante a tomografia helicoidal de tórax, com obtenção de uma angiotomografia de aorta torácica. Este procedimento permitirá maior precisão anatômica na determinação da topografia dos depósitos de cálcio nos folhetos volveres. Quanto aos riscos, a utilização do contraste não aumentará a exposição à radiação, na medida em que o escore decálcio volver e a infusão de contraste serão feitas ao mesmo tempo. A dose de contraste a ser empregada é menor do que a habitualmente utilizada em estudos angiográficos (7 ml/kg com dose máxima de 50 ml), acorrentando baixíssimo risco de nefrotoxicidade. Todos os pacientes deverão necessariamente apresentar clearance de creatinina acima de 45 ml/min (MDRD). Consideram que por melhorar a qualidade técnica e acurácia da exame de tomografia computadorizada de tórax, sem determinar custos adicionais relevantes ou aumento do risco aos participantes, a pesquisa deve continuar a ser conduzida no complexo HCFMUSP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Adequados. Incluindo atualização do TCLE.

Recomendações: Aprovação



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

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Aprovação

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: **a)** desenvolver o projeto conforme delineado; **b)** elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **c)** apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; **d)** manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; **e)** encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; **f)** justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 10 de junho de 2015

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

COMISSÃO CIENTÍFICA
RECEBIDO

15 / 06 / 2015

Anna Lucia

8. Referências

1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).2008.
2. Passik CS, Ackermann DM, Pluth JR, Edwards WD. Temporal changes in the causes of aortic stenosis: a surgical pathologic study of 646 cases. *Mayo Clin Proc.* 1987; 62 (2): 119-23.
3. Lindros M, Kupari M, Heikkila J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1220-5.
4. Selzer, A. Changing aspects of the natural history of valvular aortic stenosis. *N Engl J Med.* 317: 91-98, 1987.
5. Liberman M, Bassi E, Martinatti MK, Lario FC, Wosniak J, Jr., Pomerantzeff PM and Laurindo FR. Oxidant generation predominates around calcifying foci and enhances progression of aortic valve calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:463-70.
6. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM and O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation.* 1994;90:844-53.
7. Freeman RV and Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation.* 2005;111:3316-26.

8. Owens DS and Otto CM. Is it time for a new paradigm in calcific aortic valve disease? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:928-30.
9. Olsson M, Thyberg J and Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:1218-1220.
10. Yetkin E and Waltenberger J. Molecular and cellular mechanisms of aortic stenosis. *Int J Cardiol*. 2009;135:4-13.
11. Lehti S, Kakela R, Horkko S, Kummu O, Helske-Suihko S, Kupari M, Werkkala K, Kovanen PT and Oorni K. Modified lipoprotein-derived lipid particles accumulate in human stenotic aortic valves. *PLoS One*. 2013;8:e65810.
12. Butany J, Collins MJ, Demellawy DE, Nair V, Israel N, Leong SW and Borger MA. Morphological and clinical findings in 247 surgically excised native aortic valves. *Can J Cardiol*. 2005;21:747-55.
13. Mohler ER, Sheridan MJ, Nichols R, Harvey WP and Waller BF. Development and progression of aortic valve stenosis: atherosclerosis risk factors--a causal relationship? A clinical morphologic study. *Clin Cardiol*. 1991;14:995-9.

14. Passik CS, Ackermann DM, Pluth JR and Edwards WD. Temporal changes in the causes of aortic stenosis: a surgical pathologic study of 646 cases. *Mayo Clin Proc.* 1987;62:119-23.
15. Collins MJ, Butany J, Borger MA, Strauss BH and David TE. Implications of a congenitally abnormal valve: a study of 1025 consecutively excised aortic valves. *J Clin Pathol.* 2008;61:530-6.
16. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P and Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* 2003;24:1231-43.
17. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM and Pibarot P. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16006.
18. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, Maurer G and Baumgartner H. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2000;343:611-7.
19. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, Kraft CD, Miyake-Hull CY and Schwaegler RG. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation.* 1997;95:2262-70.

-
20. Aggarwal SR, Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Cueff C, Malouf J, Araoz PA, Mankad R, Michelena H, Vahanian A and Enriquez-Sarano M. Sex differences in aortic valve calcification measured by multidetector computed tomography in aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:40-7.
 21. Kaden JJ, Freyer S, Weisser G, Willingstorfer W, Bilbal A, Pflieger S, Suselbeck T, Haase KK, Dempfle CE and Borggrefe M. Correlation of degree of aortic valve stenosis by Doppler echocardiogram to quantity of calcium in the valve by electron beam tomography. *Am J Cardiol*. 2002;90:554-7.
 22. Cowell SJ, Newby DE, Burton J, White A, Northridge DB, Boon NA and Reid J. Aortic valve calcification on computed tomography predicts the severity of aortic stenosis. *Clin Radiol*. 2003;58:712-6.
 23. Messika-Zeitoun D, Aubry MC, Detaint D, Bielak LF, Peyser PA, Sheedy PF, Turner ST, Breen JF, Scott C, Tajik AJ and Enriquez-Sarano M. Evaluation and clinical implications of aortic valve calcification measured by electron-beam computed tomography. *Circulation*. 2004;110:356-62.
 24. Buellesfeld L, Stortecky S, Heg D, Gloekler S, Meier B, Wenaweser P and Windecker S. Extent and distribution of calcification of both the aortic annulus and the left ventricular outflow tract predict aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement. *EuroIntervention*. 2014;10:732-8.

-
25. Kopp AF, Kuttner A, Trabold T, Heuschmid M, Schroder S and Claussen CD. MDCT: cardiology indications. *Eur Radiol.* 2003;13 Suppl 5:M102-15.
 26. Liu F, Coursey CA, Grahame-Clarke C, Sciacca RR, Rozenshtein A, Homma S and Austin JH. Aortic valve calcification as an incidental finding at CT of the elderly: severity and location as predictors of aortic stenosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;186:342-9.
 27. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O’Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017.
 28. Dolgin M, Association NYH, Fox AC, Gorlin R, Levin RI, New York Heart Association. Criteria Committee. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th ed. Boston, MA: Lippincott Williams and Wilkins; March 1, 1994.
 29. Clavel MA, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, Capoulade R, Malouf J, Aggarwal S, Araoz PA, Michelena HI, Cueff C, Larose E, Miller JD, Vahanian A and Enriquez-Sarano M. Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival

in patients with aortic stenosis: results of an international registry study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1202-13.

30. Cartlidge TR, Pawade TA and Dweck MR. Aortic stenosis and CT calcium scoring: is it for everyone? *Heart.* 2017;103:8-9.

31. Tarasoutchi F, Montera MW, Grinberg M, Barbosa MR, Piñeiro DJ, Sánchez CRM, Barbosa MM, Barbosa GV et al. Diretriz Brasileira de Valvopatias - SBC 2011 / I Diretriz Interamericana de Valvopatias - SIAC 2011. *Arq Bras Cardiol* 2011; 97(5 supl. 1): 1-67.

Apêndice

iMAIL

LETTER TO THE EDITOR

Topographic Pattern of Valve Calcification

A New Determinant of Disease Severity
 in Aortic Valve Stenosis

The pathophysiology of degenerative aortic valve stenosis (AS) is intimately related to the development of calcific deposits in the valve structure. Multi-detector computed tomography (MDCT), a reliable method to delineate the tridimensional heart geometry, has been shown to accurately quantify the global aortic valve calcium content (1). Currently, the relationship between calcium location and hemodynamic disease severity is poorly understood (2). The present prospective study was conducted to test the hypothesis of whether the location of valve calcification influences the functional severity of AS.

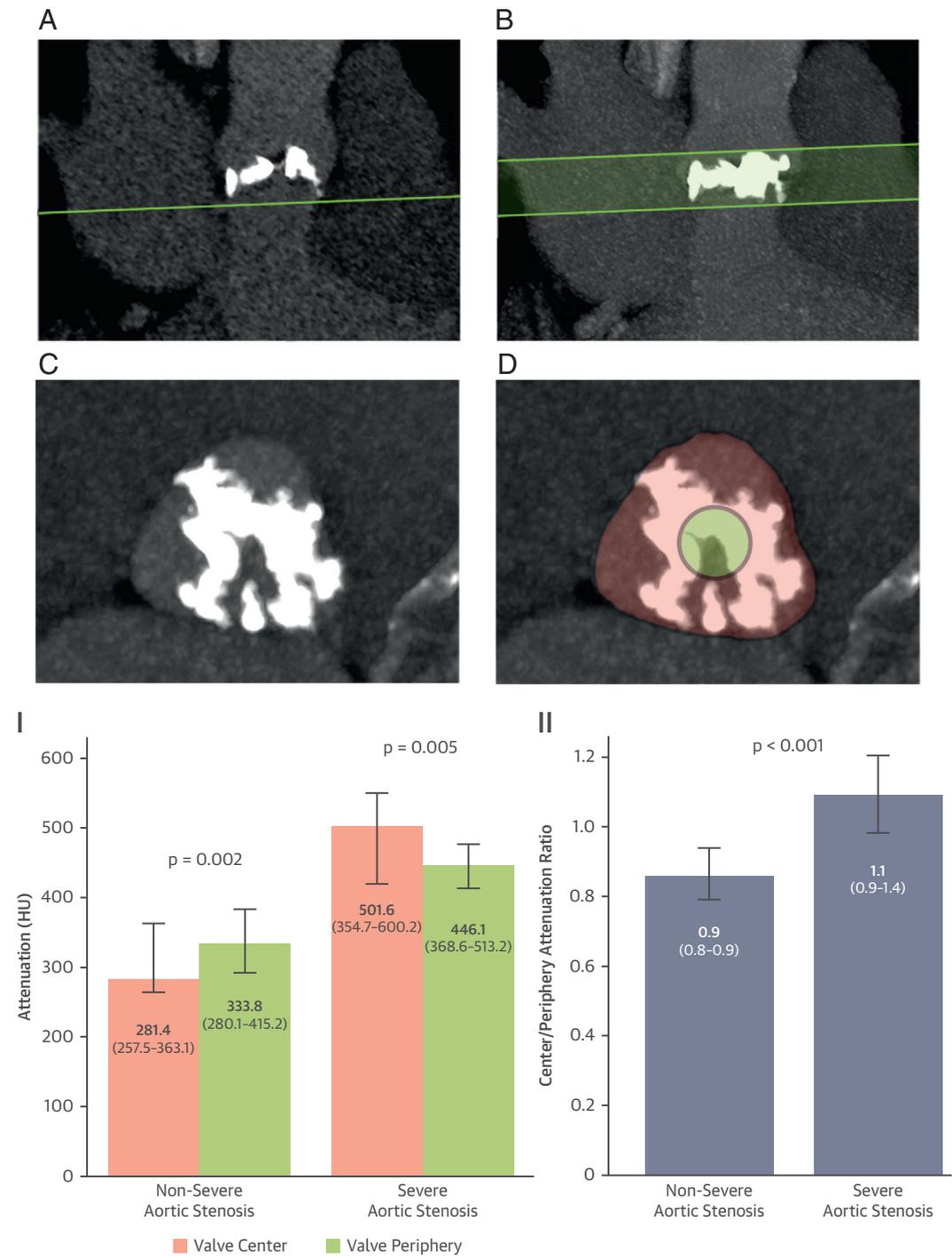
Patients with moderate or severe degenerative AS were enrolled. Severe AS was diagnosed by transthoracic echocardiogram if any of the following was present: aortic valve area ≤ 1.0 cm²; mean gradient ≥ 40 mm Hg; or peak aortic jet velocity ≥ 4.0 m/s. Patients with moderate AS did not have any criterium for severe AS and at least 1 of the following: aortic valve area 1.0 to 1.5 cm²; mean gradient 25 to 40 mm Hg; peak aortic jet velocity 3.0 to 4.0 m/s. A 320-detector MDCT scanner was used for the assessment of aortic valve calcium score, followed by image acquisition according to a “low-contrast-dose” protocol, specifically developed for the present survey. Contrast media (iopromide, Ultravist 370 mg I/ml, Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany) was injected intravenously (5 ml/s) in a concentration of 0.7 ml/kg, up to a maximum of 50 ml. The low-dose approach aimed to decrease the contrast-related attenuation, maintaining sufficient attenuation to allow tridimensional segmentation of the cardiac anatomy while keeping the ability to identify and quantify the calcium deposits (estimated in average Hounsfield units [HU], as previously suggested) (3). Low-contrast MDCT images (diastolic phase) were analyzed as follows. Firstly, we identified the aortic valve annulus plane.

Then, we created a 10-mm maximal intensity projection from the annulus plane towards the ascending aorta. On short axis, the outer boundary of the aortic structure was traced, and 2 regions of interest (ROIs) were created: a central circular ROI of 1.0 cm² and a peripheral ROI that included the remaining aortic structure. Finally, the average attenuation of the entire aortic valve zone and of both ROIs were calculated (Figure 1, upper panel). Patients signed an informed consent form, and the study was approved by the ethics committee.

The study population comprised 97 patients (55.7% females; median age 74.0 years (interquartile range [IQR]: 68.0 to 79.0 years). Patients with nonsevere AS (n = 27, 27.8%) and severe AS (n = 70, 72.2%) differed in their baseline echocardiographic characteristics, reflecting the more advanced stage of the disease of patients with severe AS. The median aortic valve calcium score was 2,159 Agatston units (AU) (IQR: 1,227 to 3,687 AU), higher among those with severe AS, compared to patients with moderate AS (2,724 AU [IQR: 1,845 to 4,367 AU] vs. 970 AU [IQR: 865 to 1,658 AU], respectively; $p < 0.001$).

The attenuation at the aortic valve zone correlated with aortic valve calcium score ($p < 0.001$). In terms of the topographic calcium distribution, patients with severe AS had higher attenuations at the center of the valve than at its periphery (501.6 HU [IQR: 354.7 to 600.2 HU] vs. 446.1 HU [IQR: 368.6 to 513.2 HU]; $p = 0.005$) (Figure 1, lower panel). Conversely, patients without severe AS had lower attenuation at the center than at the periphery (281.4 HU [IQR: 257.5 to 363.1 HU] vs. 333.8 HU [IQR: 280.1 to 415.2 HU]; $p = 0.002$). Accordingly, the median center/periphery attenuation ratio was higher in severe AS than in moderate disease (1.1 [IQR: 0.9 to 1.4] vs. 0.9 [IQR: 0.8 to 0.9]; $p < 0.001$) (Figure 1, lower panel). A regression model built with the center/periphery attenuation ratio and the degree of valve calcification showed that both variables were independently related to the severity of the disease.

In conclusion, the severity of AS appears to be associated not only with the degree of calcification but also with the localization of the calcific deposits within the valve.

FIGURE 1 "Low-contrast" MDCT Analysis

(Top panel) Sequential image processing. **(A)** Identification of the aortic valve annulus plane. **(B)** 10-mm maximal intensity projection from the annulus plane towards the ascending aorta. **(C)** Short axis image. **(D)** Segmentation of a central circular region of 1.0 cm² (green) and of a peripheral region (pink). **(Bottom panel)** Quantitative results. **(I)** Comparison between the attenuation at the center of the valve and the attenuation at its periphery for patients with nonsevere AS (left) and for patients with severe AS (right). **(II)** Center/periphery attenuation ratios for patients with nonsevere AS versus patients with severe AS (bars represent medians; error bars represent 95% confidence intervals). AS = aortic valve stenosis; MDCT = multidetector computed tomography.

Antonio de Santis, MD
Flavio Tarasoutchi, MD, PhD
Jose de Arimatéia B. Araujo Filho, MD
Marcelo C. Vieira, MD, PhD
Cesar H. Nomura, MD
Marcelo Katz, MD, PhD
Guilherme S. Spina, MD, PhD
Roney O. Sampaio, MD, PhD
Tarso A.D. Accorsi, MD
Vitor E.E. Rosa, MD
João R.C. Fernandes, MD
Jonathan Brown, BSc
Elazer R. Edelman, MD, PhD
Pedro A. Lemos, MD, PhD*

*Heart Institute (InCor)
University of São Paulo Medical School
Av. Dr. Eneas Carvalho de Aguiar
44 Bloco I, 3º andar, Hemodinâmica

São Paulo-SP 05403-000

Brazil

E-mail: pedro.lemos@incor.usp.br

<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.10.006>

Please note: This work is supported by The State of São Paulo Research Foundation (FAPESP; grant # 2013/17933-0), Sao Paulo, Brazil. Dr. Nomura has received speakers' fees from Toshiba Medical. Dr. Lemos is supported in part by a grant from The National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) - Brazil (grant # 311919/2013-8). All other authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

REFERENCES

1. Messika-Zeitoun D, Aubry MC, Detaint D, et al. Evaluation and clinical implications of aortic valve calcification measured by electron-beam computed tomography. *Circulation* 2004;110:356-62.
2. Liu F, Coursey CA, Grahame-Clarke C, et al. Aortic valve calcification as an incidental finding at CT of the elderly: severity and location as predictors of aortic stenosis. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:342-9.
3. Alqahtani AM, Boczar KE, Kansal V, Chan K, Dwivedi G, Chow BJ. Quantifying aortic valve calcification using coronary computed tomography angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2017;11:99-104.