

**Lucas José Neves Tachotti Pires**

**Impacto prognóstico do diagnóstico de fibrose miocárdica pela  
ressonância magnética em pacientes com valvopatia aórtica  
importante submetidos a cirurgia convencional**

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**

**2022**

**Lucas José Neves Tachotti Pires**

**Impacto prognóstico do diagnóstico de fibrose miocárdica pela  
ressonância magnética em pacientes com valvopatia aórtica  
importante submetidos a cirurgia convencional**

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**

**2022**

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

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

©reprodução autorizada pelo autor

Pires, Lucas José Neves Tachotti  
Impacto prognóstico do diagnóstico de fibrose  
miocárdica pela ressonância magnética em pacientes  
com valvopatia aórtica importante submetidos a  
cirurgia convencional / Lucas José Neves Tachotti  
Pires. -- São Paulo, 2022.

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

Descritores: 1.Insuficiência da valva aórtica  
2.Estenose da valva aórtica 3.Imageamento por  
ressonância magnética 4.Fibrose 5.Doenças das valvas  
cardíacas 6.Miocárdio

USP/FM/DBD-245/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

**Nome: Lucas José Neves Tachotti Pires**

**Título: Impacto prognóstico do diagnóstico de fibrose miocárdica pela ressonância magnética em pacientes com valvopatia aórtica importante submetidos a cirurgia convencional**

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

Aprovado em: \_\_\_\_\_

Banca Examinadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição \_\_\_\_\_

Julgamento \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição \_\_\_\_\_

Julgamento \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição \_\_\_\_\_

Julgamento \_\_\_\_\_

## **DEDICATÓRIA**

---

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho às minhas irmãs, Luciana, Luanda e Lunara, que sempre me apoiaram em minhas decisões; aos meus sobrinhos, Rafael, João Pedro, Guilherme e Henrique, que são a continuidade e o futuro da minha família; e ao meu tio Júlio, de quem desde a infância recebi grande suporte, mas em especial no início da minha vida médica, e durante todo o curso de Medicina, época em que se tornou um verdadeiro segundo pai para mim.

Dedico também esta tese aos meus pais, Izilda e José Luiz, que me deram a vida, dão-me todo o amor que um filho pode sonhar ter e que apenas cresce a cada dia que passa, que são meus grandes exemplos de luta, honestidade e felicidade, e que me ensinaram a utilizar de forma positiva todas as ferramentas que tive ao meu alcance para chegar de forma íntegra até este momento.

Por fim, dedico este trabalho à minha amada e incrível esposa, Nádia, que esteve comigo em todos os passos desta trajetória ao longo dos últimos anos, e que traz todos os dias à minha vida toda luz, cores, amor, companheirismo, apoio e motivação necessários para levar a cabo um projeto tão importante e grandioso quanto este. Esta vitória também é sua!

Amo muito vocês!

## **AGRADECIMENTOS**

---

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a toda a equipe médica da Unidade Clínica de Valvopatias do InCor, que sempre me apoiou no recrutamento, atendimento e seguimento dos pacientes incluídos no estudo. Em particular, aos amigos Dr. Antonio de Santis, Dr. Roney Sampaio e Dr. Guilherme Spina, que tão bem assistiram os pacientes da tese durante suas internações, e aos amigos Dr. João Ricardo Fernandes, Dr. Vitor Rosa, Dr. Paulo Lavitola, Dra. Berta Boer, Dr. Eduardo Rossi e Dra. Mariana Lopes, por toda a ajuda diária no seguimento dos pacientes no ambulatório.

Ao diretor da Unidade Clínica de Valvopatias do InCor e meu orientador, Prof. Dr. Flávio Tarasoutchi, que desde o início da minha vida profissional como especialista é meu grande exemplo como médico cardiologista, que manifesta diariamente em suas atividades profissionais uma incrível habilidade em integrar humanismo e grande capacidade técnica tanto no atendimento aos seus pacientes quanto no relacionamento com os colegas e com toda a sua equipe, e que foi desde o primeiro dia o maior incentivador para o meu desenvolvimento como pesquisador, sendo uma pessoa chave para que esta tese tenha sido finalizada e hoje possa ser apresentada à Faculdade.

Às funcionárias da Unidade Clínica de Valvopatias Rute Ribeiro, Mônica Udo e Vitória Menezes, que trabalharam muito na organização de cada etapa deste estudo, assim como no contínuo suporte aos pacientes, possibilitando o cumprimento de todos os prazos e a exitosa execução deste trabalho.

Às equipes da Unidade Cirúrgica de Valvopatias, do Serviço de Anestesiologia e da Unidade de Terapia Intensiva Cirúrgica do InCor, que foram fundamentais no sucesso dos procedimentos intervencionistas aos quais os pacientes foram submetidos.



Às funcionárias da Gerência Operacional de Programas de Assistência (GOPA), em particular à Giuliana Tommasiello, que sempre trabalharam em harmoniosa parceria na convocação dos pacientes para os procedimentos cirúrgicos.

Ao Prof. Dr. César Nomura, Prof. Dr. Paulo Sampaio Gutierrez, Dra. Célia Strunz, demais colegas e funcionários do Departamento de Diagnóstico por Imagem do InCor, do Laboratório de Análises Clínicas do InCor e do Serviço de Anatomia Patológica do InCor, que foram fundamentais na realização e análise dos exames complementares dos pacientes incluídos no estudo.

Aos colegas das equipes de Transplante Cardíaco do Hospital Israelita Albert Einstein e de Cardiologia do Hospital Santa Marcelina, por todas as coberturas de trabalho que me permitiram cumprir com sucesso cada uma das disciplinas do curso de Pós-Graduação.

Aos funcionários da Comissão Científica e da Comissão de Pós-Graduação, que colaboraram com o projeto desde a sua concepção até o levantamento dos resultados, e possibilitaram que esta tese pudesse ser elaborada e defendida.

Aos professores e colaboradores das disciplinas cursadas durante a Pós-Graduação, que em muito enriqueceram meu desenvolvimento como pesquisador.

Aos coautores do manuscrito submetido para publicação, que colaboraram para que a versão do trabalho encaminhada para análise dos editores fosse a melhor possível. Em particular, ao Prof. Dr. Flávio Tarasoutchi, ao Dr. Vitor Rosa, ao Dr. Roney Sampaio e ao Dr. João Ricardo Fernandes, que pacientemente enriqueceram a versão final com suas detalhadas críticas construtivas e valiosas sugestões.

E, finalmente, aos pacientes participantes do estudo, que são os principais atores deste projeto e são as pessoas a quem direcionamos todo o foco dos nossos esforços e da nossa dedicação. A eles e a seus familiares, muito obrigado!

**ΕΠΪΓΡΑΦΕ**

---

“O aprendizado é fonte de luz. [...] Se mantivermos a disposição de sempre querer aprender, se continuarmos a crescer dia após dia, avançando mesmo um passo por vez, tudo o que conquistarmos será fonte de força interior, parte de nosso ser.”

Daisaku Ikeda<sup>1</sup>

## **RESUMO**

---

---

**RESUMO**

**Pires LJNT. *Impacto prognóstico do diagnóstico de fibrose miocárdica pela ressonância magnética em pacientes com valvopatia aórtica importante submetidos a cirurgia convencional [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo: Faculdade de Medicina; 2022.***

**INTRODUÇÃO E OBJETIVO:** Pacientes com estenose aórtica e insuficiência aórtica apresentam mecanismos miocárdicos de hipertrofia que incluem estímulos celulares que favorecem a formação de fibrose. É bem estabelecida a importância da ressonância magnética cardiovascular na avaliação da estrutura e função miocárdicas, além do diagnóstico de fibrose focal, através do realce tardio. Através de uma nova metodologia de avaliação de fibrose miocárdica difusa pela ressonância, chamada Mapa T1, pode-se quantificar o volume extracelular miocárdico. O objetivo deste estudo é avaliar o impacto prognóstico pós-operatório da fibrose miocárdica difusa pré-operatória expressa pela fração do volume extracelular (ECV) e pelo volume extracelular indexado (iECV) em pacientes com valvopatia aórtica importante submetidos a cirurgia. **MÉTODOS:** Foram incluídos pacientes com estenose ou insuficiência aórtica importante com indicação de cirurgia. Foram excluídos pacientes com coronariopatia obstrutiva (lesões > 50%) ou com diabetes em uso de insulina. Foram realizadas ressonâncias magnéticas cardiovasculares até 3 meses antes e entre 6 e 9 meses após a cirurgia valvar. O desfecho clínico composto primário consistiu em óbito, acidente vascular cerebral, reoperação ou dispneia classe funcional III ou IV no período de acompanhamento. O desfecho clínico composto secundário consistiu em dispneia classe funcional III ou IV ou eventos do score da Sociedade de Cirurgiões Torácicos americana (STS) em 30 dias. **RESULTADOS:** Um total de 99 pacientes foi incluído nas análises (32 com insuficiência aórtica e 67 com estenose aórtica). O ECV e o iECV não foram preditores dos desfechos clínicos compostos primário ou secundário ( $p > 0,05$ ). As variáveis preditoras independentes do desfecho clínico composto primário foram uso de diurético na avaliação inicial (*Hazard ratio*: 3,653 [1,251–10,655],  $p = 0,018$ ) e tempo de circulação extracorpórea (*Hazard ratio*: 1,019 [1,004–1,035],  $p = 0,013$ ). A presença de realce tardio foi preditora independente do desfecho clínico composto secundário (*Razão de chances*: 4,937 [1,402–

17,390),  $p=0,013$ ). Os pacientes com insuficiência aórtica apresentaram maiores valores de ECV (todos os valores de  $p<0,05$ ) e iECV (Insuficiência aórtica: 30,0 [22,8–39,6] mL/m<sup>2</sup> versus Estenose aórtica: 22,0 [17,2–30,5] mL/m<sup>2</sup>,  $p=0,001$ ) na ressonância pré-operatória, com valores semelhantes da massa de realce tardio (Insuficiência aórtica: 3,8 [2,7–5,8] g versus Estenose aórtica: 3,4 [1,5–9,6] g,  $p=0,586$ ). No pós-operatório, há diminuição do iECV (Insuficiência aórtica: 30,0 [22,8–39,6] mL/m<sup>2</sup> versus 26,5 [19,3–33,2] mL/m<sup>2</sup>,  $p<0,001$ ; Estenose aórtica: 22,0 [17,3–30,7] mL/m<sup>2</sup> versus 18,2 [15,3–23,8] mL/m<sup>2</sup>,  $p<0,001$ ) e estabilidade do realce tardio ( $p>0,10$  para ambas as valvopatias). Com relação ao ECV, o mesmo se mantém estável (todos os valores de  $p>0,60$ ) nos pacientes com insuficiência aórtica, e apresenta elevação naqueles com estenose aórtica (todos os valores de  $p<0,05$ ). CONCLUSÕES: Os parâmetros de fibrose miocárdica difusa (ECV e iECV) não foram preditores dos eventos clínicos do desfecho composto primário nem do desfecho composto secundário. A fibrose focal (realce tardio) não foi preditora do desfecho clínico composto primário, e foi preditora independente do desfecho clínico composto secundário. Os pacientes com insuficiência aórtica e estenose aórtica apresentaram diferentes padrões de reversão da fibrose miocárdica após a cirurgia.

Palavras-chave: Insuficiência da valva aórtica. Estenose da valva aórtica. Imageamento por ressonância magnética. Fibrose. Doenças das valvas cardíacas. Miocárdio.

## **ABSTRACT**

---

## ABSTRACT

**Pires LJNT. *Prognostic implications of the diagnosis of myocardial fibrosis using cardiovascular magnetic resonance in patients with severe aortic valvular heart disease submitted to surgery* [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo: Faculdade de Medicina; 2022.**

**INTRODUCTION AND OBJECTIVES:** Patients with aortic stenosis or aortic regurgitation develop intracellular myocardial mechanisms that lead to hypertrophy and fibrosis. The importance of the cardiovascular magnetic resonance in the evaluation of the myocardial function and structure is well established, and so is the diagnosis of the regional replacement fibrosis using late gadolinium enhancement. A new resonance method called T1 Mapping allows the quantification of myocardial extracellular volume as a surrogate measurement for the diffuse myocardial fibrosis. This study aimed to evaluate the postoperative prognostic implications of the measurements of preoperative diffuse myocardial fibrosis using extracellular volume fraction (ECV) and indexed extracellular volume (iECV) in patients with severe aortic valvular heart disease who underwent valvular surgery. **METHODS:** Patients with severe aortic stenosis or regurgitation with an indication for surgery were enrolled. The exclusion criteria included >50% obstructive coronary disease or insulin-dependent diabetes mellitus. Cardiovascular magnetic resonances were performed 3 months prior and 6 through 9 months after surgery. The primary composite clinical endpoint consisted in death, stroke, reoperation, or dyspnea (class III or IV) during the follow-up period. The secondary composite clinical endpoint consisted in dyspnea (class III or IV) or one of the clinical events of the score of the Society of Thoracic Surgeons (STS) within 30 days of surgery. **RESULTS:** 99 patients were included in the analyses (32 with aortic regurgitation and 67 with aortic stenosis). ECV and iECV were not predictors of the primary or secondary clinical composite endpoints ( $p$  values >0.05). The independent predictors of the primary clinical composite endpoint were the use of diuretics in the first visit (*Hazard ratio*: 3.653 [1.251–10.655],  $p=0.018$ ) and the time of extracorporeal circulation (*Hazard ratio*: 1.019 [1.004–1.035],  $p=0.013$ ). The presence of late gadolinium enhancement areas was an independent predictor of the secondary clinical composite endpoint (*Odds ratio*: 4.937



[1.402–17.390),  $p=0.013$ ). The patients with aortic regurgitation had higher values of ECV (all  $p$  values  $<0.05$ ) and iECV (aortic regurgitation: 30.0 [22.8–39.6] mL/m<sup>2</sup> versus aortic stenosis: 22.0 [17.2–30.5] mL/m<sup>2</sup>,  $p=0.001$ ) in the preoperative resonance, with similar mass of late gadolinium enhancement (aortic regurgitation: 3.8 [2.7–5.8] g versus aortic stenosis: 3.4 [1.5–9.6] g,  $p=0.586$ ). In postoperative resonance, there was a decrease in iECV values (aortic regurgitation: 30.0 [22.8–39.6] mL/m<sup>2</sup> versus 26.5 [19.3–33.2] mL/m<sup>2</sup>,  $p<0.001$ ; aortic stenosis: 22.0 [17.3–30.7] mL/m<sup>2</sup> versus 18.2 [15.3–23.8] mL/m<sup>2</sup>,  $p<0.001$ ) and stability of the late gadolinium enhancement measurements ( $p>0.10$  in both aortic diseases). Regarding ECV, it was stable ( $p$  values  $>0.60$ ) in the patients with aortic regurgitation and increased in the patients with aortic stenosis ( $p$  values  $<0.05$ ). CONCLUSIONS: The parameters of diffuse myocardial fibrosis (ECV and iECV) were not predictors of the clinical events nor of the primary neither of the secondary clinical composite endpoint. Late gadolinium enhancement areas were not predictors of the primary clinical composite endpoint and were independent predictors of the secondary clinical composite endpoint. The patients with aortic regurgitation or aortic stenosis developed different patterns of myocardial fibrosis reversal after surgery.

**Keywords:** Aortic valve insufficiency. Aortic valve stenosis. Magnetic resonance imaging. Fibrosis. Heart valve diseases. Myocardium.

**LISTAS**

---

---

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1	– Sequência <i>MOLLI</i> utilizada nas aquisições de Mapa T1.....	37
Figura 2	– Delimitação da <i>ROI</i> para o Mapa T1.....	38
Figura 3	– ECV calculado a partir dos Mapas T1.....	39
Figura 4	– Fluxograma de inclusão dos pacientes.....	44
Figura 5	– Gráficos de Bland-Altman para estenose aórtica.....	47
Figura 6	– Relação entre BNP e parâmetros de FM difusa.....	55
Figura 7	– Relação entre Troponina I e parâmetros de FM difusa.....	56
Figura 8	– Relação entre BNP e Troponina I e a presença de realce tardio.....	56
Figura 9	– Curva de Kaplan-Meier geral.....	61
Figura 10	– Curva de Kaplan-Meier por valvopatia.....	61

---

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 – Características clínicas e laboratoriais basais dos pacientes.....	45
Tabela 2 – Dados ecocardiográficos pré-operatórios dos pacientes.....	46
Tabela 3 – Dados das ressonâncias magnéticas cardiovasculares pré-operatórias.....	48
Tabela 4 – Dados cirúrgicos.....	49
Tabela 5 – Dados das ressonâncias magnéticas cardiovasculares pós-operatórias.....	51
Tabela 6 – Comparação entre as RMC pré e pós-operatórias em pacientes com IAo.....	52
Tabela 7 – Comparação entre as RMC pré e pós-operatórias em pacientes com EAo....	53
Tabela 8 – Preditores para diminuição de iECV após cirurgia.....	54
Tabela 9 – Comparação entre os pacientes que apresentaram ou não eventos clínicos...	59
Tabela 10 – Preditores do desfecho composto primário ( <i>MACE</i> ).....	60
Tabela 11 – Preditores do desfecho composto secundário.....	62
Tabela 12 – Correlações entre medidas pré-operatórias de fibrose e parâmetros clínicos, de ressonância e laboratoriais.....	64

---

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

AE	– Átrio esquerdo
BNP	– Peptídeo natriurético tipo B
BRA	– Bloqueador do receptor de angiotensina II
CEC	– Circulação extracorpórea
CG	– Cockcroft-Gault
ClCr	– <i>Clearance</i> de creatinina
EAO	– Estenose aórtica
ECV	– Fração do volume extracelular
et al.	– e outros
EUA	– Estados Unidos da América
FAPESP	– Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FE	– Fração de ejeção
FM	– Fibrose miocárdica
HCFMUSP	– Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HR	– <i>Hazard ratio</i>
IAo	– Insuficiência aórtica
IC	– Intervalo de confiança
IECA	– Inibidor da enzima conversora de angiotensina
iECV	– Volume extracelular indexado
InCor	– Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
MACE	– Eventos adversos cardiovasculares maiores
MOLLI	– Sequência de inversão <i>Look Locker</i> modificada
NYHA	– <i>New York Heart Association</i>
RMC	– Ressonância magnética cardiovascular
ROI	– Região de interesse
RT	– Realce tardio
SSFP	– Precessão livre em estado de equilíbrio

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS (conclusão)**

<i>STS</i>	– Sociedade de Cirurgiões Torácicos
<i>TGF</i>	– Fator de transformação do crescimento
<i>VE</i>	– Ventrículo esquerdo
<i>vs.</i>	– versus

## LISTA DE SÍMBOLOS E UNIDADES

>	– Maior que
<	– Menor que
g	– Grama
g/m <sup>2</sup>	– Grama por metro quadrado
mg/dL	– Miligrama por decilitro
min	– Minuto
mL	– Mililitro
mL/m <sup>2</sup>	– Mililitro por metro quadrado
mm	– Milímetro
mmHg	– Milímetro de mercúrio
mmol/kg	– Milimol por quilograma
ms	– Milissegundo
ng/L	– Nanograma por litro
pg/mL	– Picograma por mililitro

## SUMÁRIO

---



---

**SUMÁRIO**

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>25</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>30</b>
<b>3 PACIENTES E MÉTODOS.....</b>	<b>34</b>
<b>3.1 Pacientes.....</b>	<b>34</b>
<b>3.2 Métodos.....</b>	<b>35</b>
3.2.1 <i>Ressonância magnética cardiovascular.....</i>	<i>35</i>
3.2.2 <i>Avaliação laboratorial.....</i>	<i>39</i>
3.2.3 <i>Cirurgia.....</i>	<i>40</i>
3.2.4 <i>Seguimento clínico.....</i>	<i>40</i>
3.2.5 <i>Análise estatística.....</i>	<i>40</i>
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>42</b>
<b>4.1 Pacientes.....</b>	<b>42</b>
<b>4.2 Ecocardiografias.....</b>	<b>46</b>
<b>4.3 Ressonâncias magnéticas cardiovasculares pré-operatórias.....</b>	<b>47</b>
<b>4.4 Cirurgias.....</b>	<b>49</b>
<b>4.5 Ressonâncias magnéticas cardiovasculares pós-operatórias.....</b>	<b>50</b>
<b>4.6 Biomarcadores laboratoriais.....</b>	<b>54</b>
<b>4.7 Eventos clínicos.....</b>	<b>57</b>
<b>4.8 Correlações.....</b>	<b>63</b>
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>65</b>
<b>5.1 Análise prognóstica das variáveis pré-operatórias.....</b>	<b>66</b>
<b>5.2 Mudanças da FM do pré ao pós-operatório.....</b>	<b>68</b>
<b>5.3 Correlação da FM com outros parâmetros relevantes.....</b>	<b>70</b>
<b>5.4 Limitações.....</b>	<b>71</b>
<b>5.5 Considerações finais.....</b>	<b>72</b>
<b>6 CONCLUSÕES.....</b>	<b>73</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>76</b>
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>85</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>90</b>

# 1. INTRODUÇÃO

---

## 1 INTRODUÇÃO

Os pacientes portadores de estenose aórtica (EAo) e insuficiência aórtica (IAo) crônica apresentam ventrículos esquerdos que são submetidos a sobrecargas de pressão<sup>2</sup> e pressão e volume<sup>3,4</sup>, respectivamente, desencadeando mecanismos miocárdicos de hipertrofia e fibrose<sup>5</sup>.

Tanto a sobrecarga pressórica quanto a sobrecarga volêmica desencadeiam mecanismos patológicos que conduzem a alterações da ultraestrutura miocítica, com mudanças do citoesqueleto, aumento do número de sarcômeros e consequente aumento da massa miocárdica, e à proteólise de miofilamentos, fazendo com que este aumento ocorra de forma desorganizada<sup>6-8</sup>. Inicialmente predomina na EAo a chamada hipertrofia concêntrica, enquanto na IAo é estimulada a ocorrência da chamada hipertrofia excêntrica, sendo estes diferentes padrões induzidos pela ativação de diferentes vias intracelulares de segundos mensageiros<sup>9-11</sup>.

Tais modificações da estrutura celular dos miócitos são acompanhadas por ativação concomitante dos fibroblastos presentes no tecido miocárdico, levando a aumento da produção de colágeno e alteração na função das proteínas que regulam sua degradação, as metaloproteinases e os inibidores teciduais das metaloproteinases<sup>5</sup>. Estudos prévios demonstram o papel do sistema renina-angiotensina-aldosterona e de citocinas como *TGF-β* como estimuladores de fibrose<sup>12</sup>.

Este conjunto de alterações associado a mecanismos de degeneração e morte miocítica resultam no chamado remodelamento ventricular, que se mostrou inversamente relacionado à função sistólica<sup>12</sup> ou diastólica<sup>5,13</sup> do ventrículo esquerdo (VE).

A utilização da ressonância magnética em medicina baseia-se na influência de um campo magnético e pulsos de radiofrequência no momento magnético dos átomos de hidrogênio presentes no corpo humano. O hidrogênio foi o elemento escolhido devido à sua abundância no corpo<sup>14</sup>, com diferentes concentrações entre tecidos normais e doentes, e à sua maior sensibilidade à ação de campos magnéticos.

Atualmente encontra-se já estabelecida a importância da ressonância magnética cardiovascular (RMC) na avaliação da estrutura e função miocárdica em diferentes situações clínicas<sup>14</sup>. O gadolínio, meio de contraste utilizado na RMC para a

avaliação de fibrose intersticial, não ultrapassa as membranas celulares íntegras, sendo, portanto, um contraste extracelular. O miocárdio normal constitui tecido eminentemente celular, com proporção muito pequena de espaço extracelular. No miocárdio remodelado, por sua vez, quanto maior a quantidade de fibrose, maior a proporção do tecido extracelular, que constituirá o espaço de distribuição do gadolínio. Ao se distribuir no tecido miocárdico, este elemento diminui o tempo da recuperação de magnetização longitudinal do hidrogênio, diminuindo o tempo T1, e permitindo um maior sinal para a formação da imagem nas regiões em que suas concentrações forem maiores, ou seja, onde houver aumento do espaço extracelular ou lesão de membranas celulares.

Através da técnica de realce tardio (RT) é possível utilizar a RMC para detectar a presença de fibrose miocárdica (FM) após infarto agudo do miocárdio<sup>15,16</sup>, em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica<sup>17</sup>, cardiomiopatia chagásica<sup>18</sup>, cardiomiopatia dilatada idiopática<sup>19</sup> e, ainda, em pacientes com valvopatias<sup>20-23</sup>. Em trabalhos com pacientes portadores de valvopatias que utilizam esta técnica, foi possível observar associação entre uma maior quantidade de FM e maior mortalidade pós-operatória<sup>23</sup>.

O RT, entretanto, possibilita apenas a avaliação da presença e quantidade de FM regional / focal, uma vez que requer o acúmulo de gadolínio no tecido extracelular em quantidade suficiente para gerar alterações macroscópicas na imagem gerada, possibilitando então sua identificação. Desta forma, possíveis aumentos microscópicos e principalmente difusos e homogêneos do espaço extracelular em doenças capazes de gerar fibrose difusa do miocárdio (como é o caso das valvopatias aórticas) podem não ser diagnosticados por este método.

Assim, foi desenvolvida uma forma de avaliação da concentração do gadolínio no tecido a partir dos tempos de relaxamento T1 adquiridos sequencialmente após a injeção do mesmo, chamado Mapa T1<sup>24-28</sup>. O método baseia-se no fato de que, mesmo na ausência de regiões macroscopicamente visíveis de hiper sinal, menores tempos de T1 correspondem a uma maior concentração de gadolínio no tecido. Desta forma, o aumento do espaço extracelular, que corresponde à presença de fibrose difusa no miocárdio, pode ser detectado pelo Mapa T1, e quantificado como a fração do volume extracelular (do inglês ECV, “*extracellular volume*”) de distribuição do gadolínio através de fórmulas matemáticas, que levam em consideração a intensidade do sinal do miocárdio e do sangue ventricular e o valor do hematócrito do paciente<sup>29,30</sup>. Esta técnica seria,

portanto, mais sensível que o realce tardio para a detecção de FM, detectando alterações mais precoces<sup>31</sup>.

A utilidade desta metodologia já foi demonstrada em estudos com pacientes com infarto agudo do miocárdio<sup>32,33</sup>, com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida<sup>34</sup> e com cardiomiopatia diabética<sup>35,36</sup>.

Quanto à avaliação do método em valvopatias, surgiram nos últimos anos evidências apontando para a importância da avaliação da FM pela RMC nos pacientes com valvopatia aórtica<sup>31</sup>. Em pacientes com EAo, foram publicados trabalhos mostrando aumento tanto do T1 nativo quanto do ECV, quando comparados a voluntários saudáveis<sup>37,38</sup>. Flett et al. demonstraram boa correlação entre as aferições de FM pelo Mapa T1 e pela anatomia patológica (medidas realizadas em biópsias cirúrgicas), em 18 casos<sup>29</sup>. Chin et al. demonstraram relação entre a quantidade de FM (medida tanto pelo ECV ajustado pelo volume miocárdico diastólico indexado, o chamado volume extracelular indexado [iECV], quanto pelo RT) e a mortalidade após um acompanhamento de 2,9 anos. Neste estudo, foram incluídos pacientes com diferentes graus de comprometimento valvar, e não apenas com valvopatia anatomicamente importante<sup>39</sup>, sendo que apenas pouco mais de 20% dos pacientes foram submetidos a cirurgia valvar. Em 2018, foram publicados por Treibel et al. dois estudos que demonstraram que uma maior quantidade de FM avaliada tanto pelo RT quanto pelo ECV correlaciona-se com pior capacidade funcional, avaliada pelo teste de caminhada de seis minutos<sup>40,41</sup>.

Finalmente, em 2020, um estudo multicêntrico com 440 pacientes mostrou pela primeira vez relação entre presença de fibrose difusa (medida pelo ECV septal) e mortalidade em pacientes com EAo importante submetidos a tratamento cirúrgico, após um acompanhamento de 3,8 anos<sup>42</sup>. Neste estudo, entretanto, 38% dos pacientes apresentavam doença arterial coronariana importante (obstrução maior que 50% do tronco da artéria coronária esquerda ou maior que 70% nas demais coronárias epicárdicas ou infarto miocárdico prévio ou intervenção coronariana prévia); destes, 22% tinham história de infarto do miocárdio prévio e 37% foram submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio combinada à troca valvar aórtica. Assim, uma importante causa de fibrose miocárdica não-valvar não foi excluída, podendo comprometer a interpretação de que as alterações miocárdicas encontradas realmente seriam secundárias apenas à valvopatia aórtica em si.

Em pacientes com IAo, por sua vez, a literatura segue ainda muito escassa. Um estudo piloto de Sparrow et al. com oito pacientes com IAo demonstrou diminuição de T1 em segmentos miocárdicos com disfunção de motilidade quando comparados a 15 voluntários saudáveis<sup>43</sup>. Em 2015, foi publicado por de Meester de Ravenstein et al. um estudo com 31 pacientes, incluindo apenas nove pacientes com IAo, no qual é demonstrada uma boa correlação entre o ECV aferido pela RMC e a fibrose analisada pela histopatologia<sup>44</sup>. Em 2021, por fim, Senapati et al. publicaram o maior estudo sobre FM difusa em pacientes com IAo<sup>45</sup>, com dados restritos ao período pré-operatório. Apenas 28% dos pacientes, entretanto, foram submetidos a tratamento cirúrgico, sendo a maior parte de sua população composta por pacientes com IAo discreta ou moderada.

Até o momento, os dados sobre FM difusa no pós-operatório de cirurgia valvar aórtica seguem limitados para EAo<sup>40,46</sup> e ausentes para IAo, não havendo ainda dados que comparem a evolução dos parâmetros de fibrose nestas duas valvopatias após a cirurgia. Além disso, um maior conhecimento sobre o impacto prognóstico pós-operatório das alterações estruturais miocárdicas, em particular da fibrose, em pacientes com valvopatia aórtica anatomicamente importante poderá conduzir ao desenvolvimento de novos alvos terapêuticos e a uma definição mais precisa sobre o melhor momento para a realização de intervenção.

## **2. OBJETIVOS**

---

## 2 OBJETIVOS

O objetivo deste estudo é avaliar o valor prognóstico pós-operatório da quantificação pré-operatória de FM difusa em pacientes com valvopatia aórtica importante com indicação de tratamento cirúrgico, na ausência de outras potenciais causas conhecidas de FM (como doença arterial coronariana obstrutiva ou diabetes mellitus insulino-dependente).

O desfecho primário a ser analisado incluirá dois componentes:

- a) óbitos por qualquer causa;
- b) desfecho composto incluindo os eventos adversos cardiovasculares maiores (da sigla em inglês, *MACE – major adverse cardiovascular events*), incluindo óbito, acidente vascular cerebral, reoperação ou dispneia limitante (classe funcional III / IV).

Estes desfechos serão analisados após o último paciente incluído ter completado 5 anos de acompanhamento pós-operatório, tendo sido realizada uma avaliação preliminar após este paciente ter completado 1 ano de sua cirurgia. ***Nesta tese são apresentados os resultados desta análise preliminar.***

Os desfechos secundários analisados são:

- a) relação entre os parâmetros de FM analisados e um desfecho composto incluindo dispneia limitante (classe funcional III / IV) e os eventos clínicos contemplados pelo escore de risco da Sociedade de Cirurgiões Torácicos americana (da sigla em inglês, *STS – Society of Thoracic Surgeons*)<sup>47</sup> em 30 dias de pós-operatório. Os eventos do escore da STS são: óbito; piora de função renal com creatinina > 4mg/dL ou necessidade de terapia de substituição renal; acidente vascular cerebral; necessidade de ventilação mecânica por mais de 24 horas no pós-operatório; infecção profunda de ferida operatória até 30 dias após a cirurgia ou durante a mesma internação do procedimento; reoperação; ou internação por mais de 14 dias no pós-operatório;
- b) mudança da quantidade de FM no pós-operatório;



- c) correlação entre a quantidade de FM difusa avaliada pelo ECV e o iECV e a FM focal avaliada pelo RT;
- d) correlação entre a quantidade de FM pré-operatória e o índice de massa do VE, que é sabidamente uma variável estrutural associada a pior evolução pós-operatória<sup>48-50</sup>;
- e) correlação entre a quantidade de FM pré-operatória e as variações do índice de massa do VE e dos parâmetros de FM na RMC pós-operatória;
- f) correlação entre as quantidades de FM pré-operatória e os níveis pré e pós-operatórios de peptídeo natriurético tipo B (BNP) e troponina I.

### **3. PACIENTES E MÉTODOS**

---

### 3 PACIENTES E MÉTODOS

Este projeto foi submetido à análise da Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), tendo sido aprovado conforme parecer número 982.296, em 10/02/2015 (**Anexo A**).

Todos os pacientes incluídos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (**Anexo B**), após terem sido orientados de forma completa sobre o presente protocolo e seus potenciais riscos.

A instituição provedora do financiamento deste estudo foi a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), através do Auxílio Regular à Pesquisa número 2015/01269-9.

#### 3.1 Pacientes

Os pacientes foram incluídos de maneira prospectiva, entre os meses de maio de 2016 e setembro de 2019.

Os critérios para inclusão foram:

- a) idade entre 18 anos e 75 anos de idade;
- b) EAo ou IAo crônica importante (de acordo com avaliação clínica, ecocardiográfica e, se necessário, hemodinâmica), de qualquer etiologia, com indicação de primeira cirurgia da valva aórtica. A classificação da gravidade anatômica e os critérios de indicação para cirurgia foram estabelecidos de acordo com as Diretrizes Brasileiras de Valvopatias de 2011 e as Diretrizes de Valvopatias de 2014 da Sociedade Americana do Coração – *American Heart Association*<sup>51,52</sup>).

Foram definidos como critérios de exclusão:

- a) presença de outra lesão associada da valva aórtica, com gravidade maior que discreta (por exemplo: estenose aórtica importante com insuficiência aórtica moderada, ou o contrário);

- b) presença de valvopatia mitral associada, com gravidade maior que discreta;
- c) doença arterial coronária conhecida, com lesões coronárias maiores que 50%, nos pacientes com indicação de pesquisa pré-operatória de coronariopatia associada (de acordo com as Diretrizes de Valvopatias<sup>51,52</sup>);
- d) diabetes mellitus em uso de insulina;
- e) clearance de creatinina estimado (calculado pela fórmula de Cockcroft-Gault<sup>53</sup>) < 40 mL/min;
- f) claustrofobia que impedisse a realização da RMC;
- g) instabilidade hemodinâmica que impedisse a realização da RMC;
- h) fibrilação atrial ou outra arritmia cardíaca que impedisse a adequada aquisição do Mapa T1 na RMC;
- i) presença de dispositivos metálicos que representassem contraindicação à RMC pré-operatória (como marcapasso e cardiodesfibrilador implantável).

## 3.2 Métodos

### 3.2.1 Ressonância magnética cardiovascular

A RMC foi realizada antes da cirurgia valvar aórtica, em até 90 dias após inclusão do paciente no estudo, e repetida com as mesmas técnicas dentro de período de 6 a 9 meses após a intervenção cirúrgica.

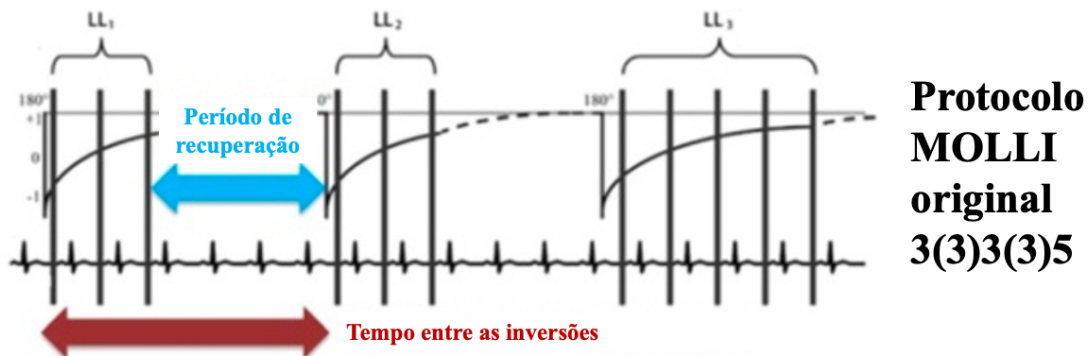
Para os exames de RMC, foi utilizado aparelho Phillips de 1,5 Tesla, com bobina cardiovascular. Inicialmente, foram realizadas as aquisições habituais com *single shot* com precessão livre em estado de equilíbrio (da sigla em inglês SSFP - *steady state free precession*), formando a imagem em cine, durante um período de apneia. As dimensões do VE, massa miocárdica (indexada à área de superfície corpórea), índices de

volumes do VE e FE do VE foram aferidas a partir de cortes do eixo curto nos momentos de volume sistólico final e volume diastólico final.

A imagem de RT foi realizada cerca de 20 minutos após a infusão de bolus de contraste paramagnético baseado em gadolínio-ácido dietilenotriaminopentacético (*Gadopentate Dimeglumine*, Magnevist, Bayer Health Care, Pharmaceuticals, Wayne, New Jersey, EUA) na dose de 0,15mmol/kg com a utilização de bomba injetora, através de acesso venoso periférico. As sequências de pulsos foram sincronizadas ao eletrocardiograma, visando a aumentar as taxas de sinal-ruído e melhorar a qualidade das imagens. A área de FM focal detectada através do RT foi quantificada conforme descrito em estudo anterior<sup>23</sup>, sendo expressa em porcentagem e massa de miocárdio.

As medidas de Mapa T1 foram realizadas antes e novamente 20 minutos após injeção do contraste paramagnético, utilizando protocolo previamente descrito<sup>27</sup> de sequência de inversão *Look Locker* modificada (da sigla em inglês *MOLLI – Modified Look Locker Inversion Recovery*) sincronizada ao eletrocardiograma, e conforme recomendação do consenso em Mapa T1<sup>54</sup>. A sequência *MOLLI* permite gerar um mapa de alta resolução em apenas uma pausa respiratória, possibilitando uma aquisição de Mapa T1 rápida e altamente reprodutível, com altos níveis de concordância intraobservador e interobservador<sup>55</sup>. Cada sequência consistiu em três sucessivos pulsos de recuperação-inversão *Look-Locker*, com diferentes tempos de inversões que são realizadas consecutivamente dentro de uma apneia expiratória de 11 segundos, ao longo de 17 batimentos cardíacos numa sequência do tipo 3(3)3(3)5, representando três imagens adquiridas seguidas de três batimentos de pausas sem imagens, com mais três imagens após, novos três batimentos de pausa e, por fim, aquisição de cinco imagens ao final, totalizando 11 imagens (**Figura 1**). Essas sequências foram adquiridas combinando *SSFP* com codificação de sensibilidade (*SENSE*)<sup>56</sup>, utilizando tempo de atraso de 400ms, ângulo de inclinação de 40°, e espessura de corte de 10 mm. As imagens foram geradas sempre na mesma fase do ciclo cardíaco, ao final da diástole<sup>57</sup>. A aquisição da sequência *MOLLI* foi realizada em três segmentos do eixo curto (apical, médio e basal), sendo a aquisição pré-contraste utilizada para o cálculo do Mapa T1 nativo e a de 20 minutos pós-contraste utilizada para o cálculo do Mapa T1 pós-contraste.

**Figura 1. Sequência MOLLI utilizada nas aquisições de Mapa T1.**



Fonte: Adaptada de Kellman et al.<sup>57</sup> MOLLI, *Modified Look Locker Inversion Recovery*.

Nos pacientes que apresentaram áreas de FM focal pelo RT, foram realizadas duas análises, uma englobando as áreas de fibrose focal, e outra excluindo tais áreas. Foi selecionado como região de interesse (da sigla em inglês, *ROI – region of interest*) o contorno próximo ao endocárdio e ao epicárdio (evitando incluir áreas de sangue ou gordura epicárdica) em todas as imagens dos três segmentos do eixo curto (apical, médio e basal) (**Figura 2**). Na primeira análise foi calculado o T1 de cada segmento (apical, médio e basal), que resultou em uma média do T1 global miocárdico (pré e pós gadolínio). Na segunda análise foram selecionadas *ROI* excluindo as áreas de RT e o T1 miocárdico foi novamente calculado. Nas duas análises foi também selecionada uma outra *ROI* dentro da cavidade miocárdica, para que pudesse ser avaliado o T1 do sangue. Assim, a partir da aferição dos respectivos T1, foi calculado o ECV através da fórmula a seguir<sup>30</sup>:

$$ECV = (1 - \text{hematócrito}) \times \frac{(1/T1)_{\text{mio-pós}} - (1/T1)_{\text{mio-pré}}}{(1/T1)_{\text{sg-pós}} - (1/T1)_{\text{sg-pré}}}$$

ECV = fração do volume extracelular

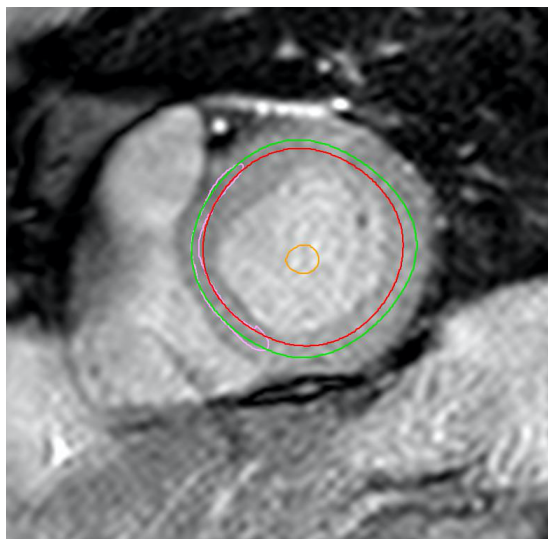
$(1/T1)_{\text{mio-pós}}$  = inverso do T1 miocárdico após injeção de contraste

$(1/T1)_{\text{mio-pré}}$  = inverso do T1 miocárdico antes da injeção de contraste

$(1/T1)_{\text{sg-pós}}$  = inverso do T1 sanguíneo após injeção de contraste

$(1/T1)_{\text{sg-pré}}$  = inverso do T1 sanguíneo antes da injeção de contraste

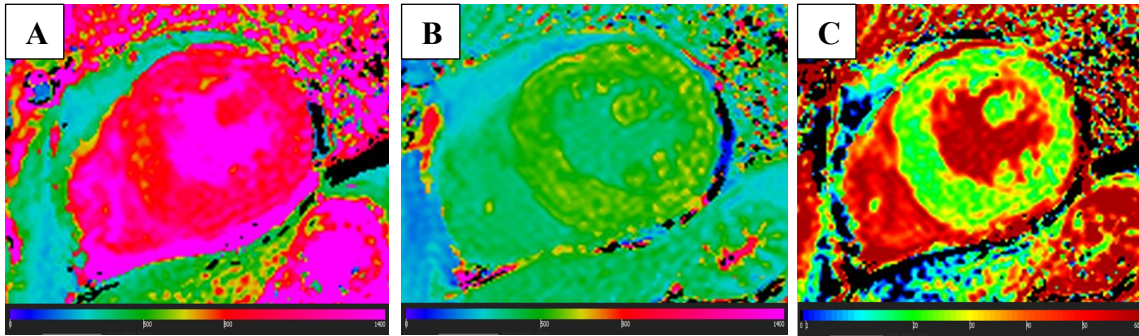
**Figura 2. Delimitação da ROI para o Mapa T1.**



Exemplo de delimitação da ROI para as aquisições do Mapa T1 na RMC pós-operatória de uma paciente com EAO importante. EAO, estenose aórtica; RMC, ressonância magnética cardiovascular; ROI, região de interesse.

O ECV representa a parcela de tecido extracelular e, portanto, de FM difusa. Esta variável é apresentada em forma de porcentagem (**Figura 3**).

Foi também calculada uma segunda forma de expressão deste tipo de fibrose: o iECV. Seu cálculo foi realizado através da multiplicação do ECV (em valor absoluto) pelo volume diastólico final miocárdico do VE indexado pela superfície corpórea do paciente, seguindo o formato previamente descrito por Chin et al.<sup>39</sup>, e posteriormente replicado em outros trabalhos que analisaram o iECV tanto no contexto de valvopatia aórtica<sup>58</sup> quanto em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada<sup>59</sup>. Esta medida tem sua unidade expressa em mililitro por metro quadrado (mL/m<sup>2</sup>). As análises das imagens das ressonâncias foram realizadas utilizando o software CVI42 versão 5.12 (*Circle Cardiovascular Imaging Inc.*, Calgary, Alberta, Canadá).

**Figura 3. ECV calculado a partir dos Mapas T1.**

Exemplo do cálculo de ECV na ressonância pós-operatória de uma paciente com estenose aórtica importante. A: Mapa T1 nativo. B: Mapa T1 pós contraste. C: ECV global incluindo RT. ECV, fração do volume extracelular; RT, realce tardio.

### 3.2.2 Avaliação laboratorial

No dia da realização da RMC, os pacientes coletaram amostras de sangue através de punção periférica, em repouso, para análise do hematócrito, creatinina sérica, BNP e troponina I.

Os valores de BNP foram obtidos por meio de um imunoenensaio tipo sanduíche de duas etapas que utiliza tecnologia quimioluminescente direta e quantidades constantes de dois anticorpos monoclonais. Para isso, foi utilizado o kit comercial ADVIA Centaur<sup>®</sup> (*Siemens Medical Solutions Diagnostic*, Los Angeles, Califórnia, EUA) em equipamento automatizado da mesma marca. Os resultados são apresentados em picograma por mililitro (pg/mL).

Os valores de troponina I foram obtidos por meio de um imunoenensaio tipo sanduíche efetuado em três etapas que utiliza tecnologia quimioluminescente direta e quantidades constantes de dois anticorpos monoclonais. Foi incluído um reagente auxiliar para reduzir a ligação não específica. Para isso, foi utilizado o kit comercial ADVIA Centaur<sup>®</sup> XP Troponina I de Alta Sensibilidade (*Siemens Healthineers, Siemens Healthcare Diagnostics Inc.*, Tarrytown, Nova York, EUA) em equipamento automatizado da mesma marca. Os resultados são apresentados em nanograma por litro (ng/L). O limite de detecção do kit é de 6ng/L e o valor de referência (percentil 99) é 40ng/L. Para as análises do estudo, valores menores que 6ng/L foram considerados 5ng/L.



### 3.2.3 Cirurgia

O tratamento cirúrgico da valvopatia aórtica ocorreu dentro do período de 90 dias após a realização da RMC inicial. As cirurgias foram realizadas conforme a rotina habitual, assim como os cuidados pré e pós-operatórios durante a internação.

### 3.2.4 Seguimento clínico

Em cada visita clínica, foram avaliados os sintomas apresentados pelos pacientes, eventuais novos diagnósticos ou novas intercorrências, incluindo os eventos clínicos significativos para o estudo, as medicações em uso, o exame físico e os exames complementares assistenciais disponíveis.

A primeira avaliação clínica realizada pelo protocolo ocorreu por ocasião da inclusão do paciente no estudo (Visita 1). Após a internação para a cirurgia, e antes do procedimento, todos os pacientes foram reavaliados clinicamente (Visita 2). No pós-operatório, foi seguido o acompanhamento habitual de rotina, com realização de novos exames a critério da equipe assistencial. Pelo protocolo, foram realizadas reavaliações clínicas aos 3 meses (Visita 3) e 12 meses (Visita 4) após o procedimento, e anualmente após este período, até completar 60 meses de acompanhamento pós-operatório (Visitas 5 a 8). Foram utilizados questionários padronizados para cada uma destas 8 visitas (**Anexo C**).

### 3.2.5 Análise estatística

Com base em resultados de estudos previamente publicados<sup>23</sup>, foram estimadas mortalidades de 35% no grupo com FM significativa versus 10% no grupo sem FM, ao longo do período programado de acompanhamento de 5 anos. Assim, foi calculado um

número mínimo de 96 pacientes necessários para demonstrar tal diferença com um poder de 80% e um erro tipo alfa estimado em 5%.

As variáveis contínuas são descritas na forma de mediana e variação interquartil e as variáveis categóricas na forma de frequências absolutas e relativas. Os testes Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis H e Wilcoxon foram usados para comparar variáveis numéricas e o teste qui-quadrado de Pearson e teste exato de Fisher foram utilizados para comparar variáveis categóricas, conforme apropriado. A análise de regressão de Cox foi usada para avaliar a influência de variáveis relevantes, ao longo do tempo, sobre o desfecho clínico composto primário (*MACE*). Curvas de Kaplan-Meier são utilizadas para ilustrar as curvas de eventos após a cirurgia. O teste de log rank foi aplicado para comparar diferentes curvas de eventos de acordo com a valvopatia apresentada. Para análise do desfecho clínico composto secundário (30 dias), foi utilizada regressão logística binária. Para avaliar a correlação entre a quantidade de FM pré-operatória e o índice de massa do VE e demais correlações dos objetivos secundários, foram realizados testes de correlações bivariáveis de Pearson utilizando o coeficiente de Spearman. Os preditores da diminuição de iECV no pós-operatório foram determinados através de regressão linear. Os testes foram realizados através do *software* SPSS versão 25 (*International Business Machines – IBM, Armonk, Nova York, EUA*). Todos os testes são bicaudais e o critério para significância estatística é valor de  $p < 0,05$ .

## **4. RESULTADOS**

---

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Pacientes

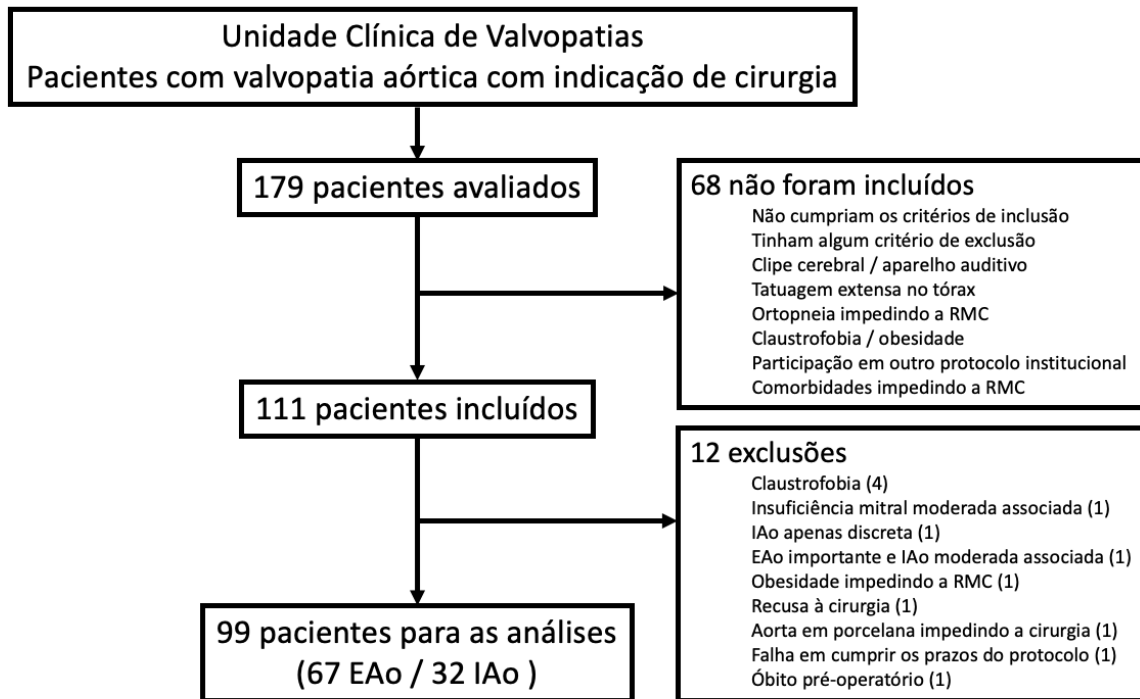
Foram selecionados ao longo do período de recrutamento, após avaliação de toda a lista informatizada dos pacientes do Instituto do Coração do HCFMUSP com indicação de intervenção cirúrgica sobre a valva aórtica, 179 pacientes para avaliação presencial para possível inclusão no protocolo, entre maio de 2016 e setembro de 2019.

Destes, foram incluídos 111 pacientes. As razões para não inclusão no estudo de 68 pacientes avaliados foram: não cumprimento dos critérios de inclusão; presença de algum dos critérios de exclusão; presença de clipe cerebral, tatuagem extensa no tronco, aparelho auditivo, intolerância ao decúbito, claustrofobia ou obesidade importante, impedindo a realização da RMC; recusa em participar do estudo; residência fora de São Paulo, com dificuldade para realização de exames e consultas além daquelas incluídas na rotina assistencial; participação concomitante em outro protocolo da instituição; ou presença de comorbidade que impossibilitaria a realização dos procedimentos do estudo dentro dos intervalos predeterminados.

Dos 111 pacientes incluídos, 12 foram excluídos após sua inclusão no estudo (10 com EAo, e 2 com IAo): 4 pacientes apresentaram claustrofobia por ocasião da RMC, não conseguindo realizar o exame; 1 paciente apresentou insuficiência mitral moderada em reavaliação ecocardiográfica solicitada antes da sua cirurgia, pela equipe assistencial; 1 paciente, ao ser reavaliado antes da cirurgia, demonstrou IAo de grau apenas discreto, tendo sido suspensa a indicação de intervenção; 1 paciente com EAo importante apresentou IAo moderada ao ser realizada reavaliação hemodinâmica; 1 paciente não pôde realizar a RMC devido à obesidade; 1 paciente recusou cirurgia por ocasião de sua convocação para o procedimento; 1 paciente teve sua cirurgia suspensa devido à presença de calcificação significativa em aorta ascendente (aorta em porcelana); 1 paciente não atendeu às orientações das equipes do estudo e assistencial, e perdeu os prazos definidos no estudo para a realização de sua intervenção; e 1 paciente faleceu por choque séptico de foco pulmonar antes de ser submetido à cirurgia valvar. Desta forma,

restaram 99 pacientes para as análises (67 pacientes com EAo e 32 pacientes com IAo) (Figura 4).

**Figura 4. Fluxograma de inclusão dos pacientes.**



Fluxograma demonstrando a seleção dos pacientes com estenose aórtica (EAo) e insuficiência aórtica (IAo). RMC, ressonância magnética cardiovascular.

As características clínicas e laboratoriais basais dos pacientes são apresentadas na **Tabela 1**. Os pacientes foram incluídos com uma idade média de 63 (55–69) anos, com 58,6% dos pacientes do sexo masculino. A etiologia da valvopatia foi degenerativa ou valva aórtica bivalvulada em 80,9% dos casos, e a maioria dos pacientes teve sua cirurgia indicada devido à presença de sintomas secundários à valvopatia (94%), sendo o sintoma mais comum dispneia, presente em 86,9% dos pacientes. A população incluída foi uma população de baixo risco cirúrgico, com um *Euroscore II* de 1,12% (0,87–1,54) e um escore de *STS* de 0,91% (0,66–1,25). No grupo de IAo, os pacientes eram mais jovens (IAo: 57 [45–65] vs. EAo: 65 [60–71] anos,  $p=0.001$ ), com uma maior proporção de pacientes do sexo masculino (IAo: 75,0% vs. EAo: 50,7%,  $p=0,022$ ), menor prevalência de diabetes mellitus (IAo: 9,4% vs. EAo: 26,9%,  $p=0,046$ ) ou angina (IAo:

18,8% vs. EAo: 52,2%,  $p=0,002$ ), e menor escore *STS* (IAo: 0,69 [0,57–0,89] vs. EAo: 1,09 [0,74–1,35],  $p<0,001$ ). Os pacientes com IAo também recebiam mais vasodilatadores e betabloqueadores enquanto aguardavam cirurgia, e tiveram uma maior frequência de indicação cirúrgica por complicadores, ao invés de sintomas.

**Tabela 1 – Características clínicas e laboratoriais basais dos pacientes**

	Total n=99	Insuficiência aórtica n=32 (32%)	Estenose aórtica n=67 (68%)	Valor de p
Sexo masculino	58 (58,6%)	24 (75,0%)	34 (50,7%)	<b>0,022</b>
Idade (anos)	63 (55–69)	57 (45–65)	65 (60–71)	<b>0,001</b>
Etiologia da valvopatia				<b>&lt;0,001</b>
Degenerativa	45 (45,5%)	8 (25,0%)	37 (55,2%)	
Valva aórtica bivalvulada	35 (35,4%)	7 (21,9%)	28 (41,8%)	
Reumática	7 (7,1%)	5 (15,6%)	2 (3,0%)	
Dilatação anel ou da aorta	6 (6,1%)	6 (18,8%)	0 (0,0%)	
Outras causas	6 (6,1%)	6 (18,8%)	0 (0,0%)	
Hipertensão arterial sistêmica	70 (70,7%)	25 (78,1%)	45 (67,2%)	0,262
Diabetes mellitus	21 (21,2%)	3 (9,4%)	18 (26,9%)	<b>0,046</b>
IECA / BRA	66 (66,7%)	27 (84,4%)	39 (58,2%)	<b>0,010</b>
Outro vasodilatador	30 (30,3%)	14 (43,8%)	16 (23,9%)	<b>0,044</b>
Betabloqueador	17 (17,2%)	10 (31,3%)	7 (10,4%)	<b>0,010</b>
Diurético	63 (63,6%)	22 (68,8%)	41 (61,2%)	0,465
Cirurgia indicada por sintomas	93 (94%)	26 (81%)	67 (100%)	<b>0,001</b>
Dispneia	86 (86,9%)	25 (78,1%)	61 (91,0%)	0,110
Classe funcional (NYHA)				0,242
I	13 (13,1%)	7 (21,9%)	6 (9,0%)	
II	37 (37,4%)	13 (40,6%)	24 (35,8%)	
III	44 (44,4%)	11 (34,4%)	33 (49,3%)	
IV	5 (5,1%)	1 (3,1%)	4 (6,0%)	
Angina	41 (41,4%)	6 (18,8%)	35 (52,2%)	<b>0,002</b>
Síncope	19 (19,2%)	5 (15,6%)	14 (20,9%)	0,533
<i>Euroscore</i> II (%)	1,12 (0,87–1,54)	1,13 (0,76–1,35)	1,12 (0,91–1,62)	0,224
Escore <i>STS</i> (%)	0,91 (0,66–1,25)	0,69 (0,57–0,89)	1,09 (0,74–1,35)	<b>&lt;0,001</b>
Hematócrito (%)	41 (39–44)	40 (37–44)	41 (39–44)	0,328
ClCr (CG) (mL/min)	76 (61–92)	82 (61–98)	73 (61–88)	0,255

Valores expressos em n (%) ou mediana (p25–p75).

Valores de p em negrito indicam significância estatística ( $p<0,05$ ).

BRA, bloqueador do receptor de angiotensina II; ClCr, *Clearance* de creatinina;

CG, Cockcroft-Gault; IECA, Inibidor da enzima conversora de angiotensina;

NYHA, *New York Heart Association*; *STS*, Sociedade de Cirurgiões Torácicos.

## 4.2 Ecocardiografias

Os dados ecocardiográficos são apresentados na **Tabela 2**. Os pacientes incluídos tinham uma mediana de FE de VE de 65% (59–68), sendo que em 13,1% dos casos a FE era < 50%. Os pacientes com IAo apresentavam maiores diâmetros e volumes de VE do que os pacientes com EAo. Além disso, no grupo com IAo houve menor FE do VE (IAo: 55 [46–66] vs. EAo: 66 [62–68],  $p < 0,001$ ), e maior proporção de pacientes com FE < 50% (IAo: 34,4% vs EAo: 3,0%).

**Tabela 2 – Dados ecocardiográficos pré-operatórios dos pacientes**

	Total n=99	Insuficiência aórtica n=32 (32%)	Estenose aórtica n=67 (68%)	Valor de p
Seio aórtico (mm)	33 (30–37)	39 (34–41)	31 (28–34)	<b>&lt;0,001</b>
Aorta ascendente (mm)	40 (38–44)	40 (38–43)	42 (38–45)	0,504
Átrio esquerdo (mm)	42 (38–46)	43 (36–47)	41 (38–44)	0,355
Septo ventricular (mm)	12 (10–13)	11 (9–12)	12 (11–14)	<b>&lt;0,001</b>
Parede posterior do VE (mm)	11 (10–13)	10 (9–11)	12 (11–13)	<b>&lt;0,001</b>
Diâmetro diastólico do VE (mm)	52 (45–60)	66 (61–70)	47 (44–52)	<b>&lt;0,001</b>
Diâmetro sistólico do VE (mm)	34 (28–40)	45 (39–52)	30 (28–34)	<b>&lt;0,001</b>
Volume diastólico final do VE (mL)	124 (92–173)	216 (180–255)	97 (88–129)	<b>&lt;0,001</b>
Volume sistólico final do VE (mL)	47 (30–66)	79 (63–130)	35 (30–47)	<b>&lt;0,001</b>
Volume sistólico (mL)	78 (61–99)	128 (96–152)	64 (56–81)	<b>&lt;0,001</b>
Volume sistólico indexado (mL)	43 (35–56)	66 (56–85)	38 (32–46)	<b>&lt;0,001</b>
FE do VE (%)	65 (59–68)	55 (46–66)	66 (62–68)	<b>&lt;0,001</b>
FE do VE < 50%	13 (13,1%)	11 (34,4%)	2 (3,0%)	<b>&lt;0,001</b>
Área valvar aórtica (cm <sup>2</sup> )			0,7 (0,6–0,8)	
Área valvar aórtica indexada (cm <sup>2</sup> )			0,43 (0,35–0,47)	
Gradiente máximo (mmHg)			84 (70–101)	
Gradiente médio (mmHg)			52 (43–62)	
Velocidade máxima jato (m/s)			4,45 (4,21–4,95)	
Relação de velocidades			0,21 (0,19–0,23)	
PSAP (mmHg)	32 (27–36)	28 (26–33)	33 (29–38)	0,052

Valores expressos em n (%) ou mediana (p25–p75).

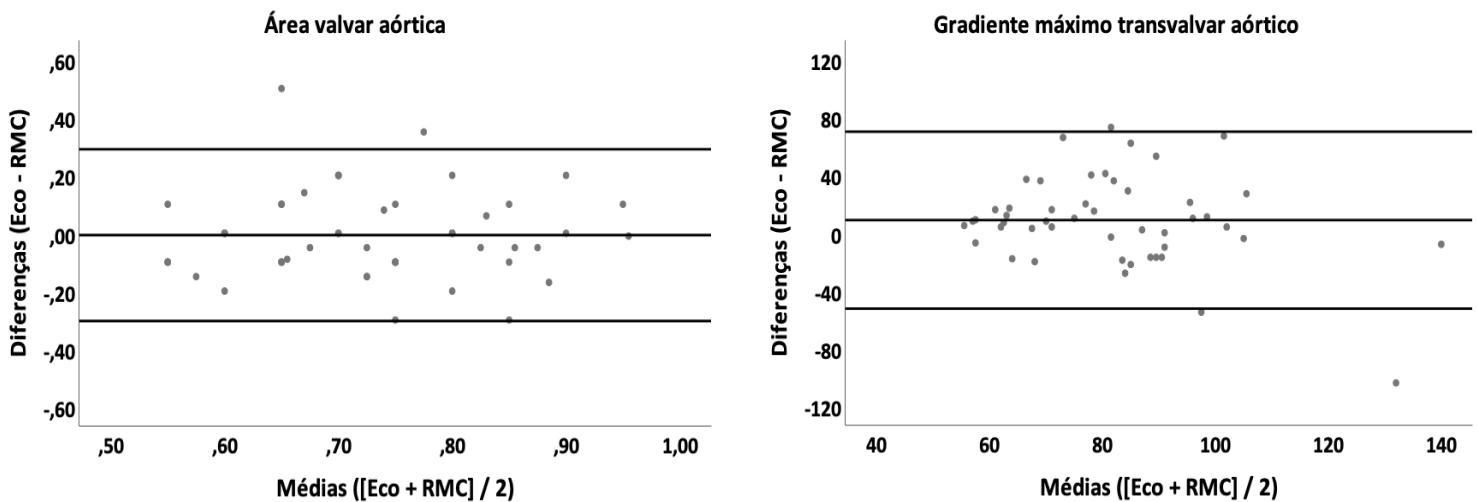
Valores de p em negrito indicam significância estatística ( $p < 0,05$ ).

FE, fração de ejeção; PSAP, pressão sistólica da artéria pulmonar; VE, ventrículo esquerdo.

### 4.3 Ressonâncias magnéticas cardiovasculares pré-operatórias

Os dados das RMC pré-operatórias são mostrados na **Tabela 3**. A mediana de tempo entre a inclusão dos pacientes no estudo e a realização da RMC foi de 25 (11–38) dias. No grupo de IAo, os valores de volume regurgitante (65 [45–96] mL) e fração regurgitante (50 [40–63] %) foram compatíveis com IAo importante<sup>60</sup>. Com relação aos pacientes com EAo, a área valvar aórtica e o gradiente máximo tiveram boa correlação com as medidas ecocardiográficas (**Figura 5**) e foram também compatíveis com uma classificação da gravidade anatômica da valvopatia como importante<sup>61,62</sup>.

**Figura 5. Gráficos de Bland-Altman para estenose aórtica.**



Gráficos de Bland-Altman comparando medidas da área valvar aórtica e do gradiente máximo transvalvar aórtico pela ecocardiografia (Eco) e pela ressonância magnética cardiovascular (RMC).

Tanto a massa indexada quanto os volumes indexados do VE foram maiores nos pacientes com IAo (índice de massa: IAo: 110 [91–134] vs. EAo: 86 [71–104] g/m<sup>2</sup>; volume diastólico final indexado: IAo: 153 [125–194] vs. EAo: 71 [64–88] mL/m<sup>2</sup>, volume sistólico final indexado: IAo: 75 [43–90] vs. EAo: 24 [19–31] mL/m<sup>2</sup>; p≤0,001 em todas as comparações). Com relação às medidas de fibrose, as quantidades de RT, tanto em massa (IAo: 3,8 [2,7–5,8] g vs. EAo: 3,4 [1,5–9,6] g, p=0,586) quanto em porcentagem (IAo: 1,9 [1,1–2,2] % vs. EAo: 2,5 [1,0–5,2] %, p=0,463) foram



semelhantes nos dois grupos de pacientes, com predomínio de um padrão não isquêmico (IAo: 90% vs. EAo: 82%;  $p=1,000$ ). Por outro lado, os parâmetros de FM difusa (todas as medidas de ECV e o iECV) tiveram valores mais elevados nos pacientes com IAo.

**Tabela 3 – Dados das ressonâncias magnéticas cardiovasculares pré-operatórias**

	Total n=99	Insuficiência aórtica n=32 (32%)	Estenose aórtica n=67 (68%)	Valor de p
Inclusão até RMC (dias)	25 (11–38)	26 (16–42)	23 (10–38)	0,381
AE indexado (mm/m <sup>2</sup> )	43 (38–52)	45 (40–57)	42 (36–50)	0,107
Septo ventricular (mm)	12 (10–14)	9 (8–12)	12 (11–15)	<b>&lt;0,001</b>
Parede lateral do VE (mm)	10 (8–12)	9 (7–11)	10 (9–12)	<b>0,005</b>
Diâmetro diastólico do VE (mm)	52 (46–63)	67 (62–73)	48 (45–53)	<b>&lt;0,001</b>
Diâmetro sistólico do VE (mm)	35 (29–44)	47 (41–53)	31 (26–36)	<b>&lt;0,001</b>
Volume diastólico final indexado do VE (mL/m <sup>2</sup> )	81 (66–141)	153 (125–194)	71 (64–88)	<b>&lt;0,001</b>
Volume sistólico final indexado do VE (mL/m <sup>2</sup> )	30 (20–56)	75 (43–90)	24 (19–31)	<b>&lt;0,001</b>
FE do VE (%)	63 (57–71)	57 (45–61)	66 (58–75)	<b>&lt;0,001</b>
FE do VE < 50%	15 (15,2%)	12 (37,5%)	3 (4,5%)	<b>&lt;0,001</b>
Índice de massa do VE (g/m <sup>2</sup> )	92 (76–118)	110 (91–134)	86 (71–104)	<b>0,001</b>
Volume regurgitante (mL)	–	65 (45–96)	–	–
Fração regurgitante (%)	–	50 (40–63)	–	–
Área valvar aórtica (cm <sup>2</sup> )	–	–	0,7 (0,6–0,8)	–
Gradiente máximo (mmHg)	–	–	69 (58–93)	–
Presença de RT	38 (38,4%)	10 (31,3%)	28 (41,8%)	0,313
Massa de RT (g)	3,8 (2,0–8,3)	3,8 (2,7–5,8)	3,4 (1,5–9,6)	0,586
Fração de RT (%)	2,0 (1,0–3,8)	1,9 (1,1–2,2)	2,5 (1,0–5,2)	0,463
T1 septal nativo sem RT (ms)	1045 (1001–1079)	1043 (1016–1095)	1046 (993–1078)	0,531
T1 septal pós-contraste sem RT (ms)	536 (501–559)	535 (493–557)	536 (500–559)	0,860
T1 global nativo sem RT (ms)	1025 (992–1059)	1023 (997–1064)	1026 (991–1059)	0,499
T1 global pós-contraste sem RT (ms)	541 (514–562)	536 (496–566)	543 (517–559)	0,816
T1 septal nativo com RT (ms)	1045 (1007–1081)	1044 (1014–1095)	1045 (999–1080)	0,620
T1 septal pós-contraste com RT (ms)	525 (483–556)	527 (481–551)	524 (498–558)	0,949
T1 global nativo com RT (ms)	1026 (993–1058)	1031 (1001–1062)	1024 (987–1058)	0,317
T1 global pós-contraste com RT (ms)	536 (499–554)	533 (494–560)	537 (504–554)	0,930
ECV septal sem RT (%)	28,4 (26,0–32,6)	30,2 (27,3–34,5)	27,9 (24,7–30,6)	<b>0,015</b>
ECV global sem RT (%)	27,3 (24,9–29,6)	28,2 (26,5–31,6)	26,8 (24,5–28,8)	<b>0,019</b>
ECV septal com RT (%)	28,4 (26,1–33,4)	31,9 (27,7–35,3)	27,9 (25,5–31,4)	<b>0,010</b>
ECV global com RT (%)	27,9 (25,0–30,7)	28,4 (27,0–31,9)	27,1 (24,7–29,3)	<b>0,048</b>
iECV (mL/m <sup>2</sup> )	24,2 (18,8–33,6)	30,0 (22,8–39,6)	22,0 (17,2–30,5)	<b>0,001</b>

Valores expressos em n (%) ou mediana (p25–p75).

Valores de p em negrito indicam significância estatística ( $p<0,05$ ).

AE, átrio esquerdo; ECV, fração do volume extracelular; FE, fração de ejeção;

iECV, volume extracelular indexado; RMC, ressonância magnética cardiovascular;

RT, realce tardio; VE, ventrículo esquerdo.

#### 4.4 Cirurgias

Dos 99 pacientes submetidos a cirurgia, apenas um não realizou troca valvar aórtica. Neste paciente, portador de IAo importante, foi avaliado no intraoperatório que a IAo era secundária apenas à dilatação da raiz aórtica, sem alterações anatômicas nos folhetos valvares, tendo sido realizada plástica da valva aórtica em associação à troca da aorta ascendente pela técnica de Tirone David. Em 93 pacientes foi realizada a troca da valva aórtica por prótese biológica, e em cinco (dois com EAo e três com IAo) foi feita a troca por prótese mecânica.

Uma paciente com EAo reumática realizou cirurgia associada da valva mitral (descalcificação + comissurotomia anterior). Nesta paciente, apesar dos exames pré-operatórios mostrarem dupla lesão mitral discreta, a avaliação intraoperatória considerou que se tratava de estenose mitral mais significativa. Por fim, uma paciente foi submetida a cirurgia associada de revascularização do miocárdio. Apesar da avaliação pré-operatória não mostrar lesões coronarianas obstrutivas, após a troca valvar a paciente teve dificuldade de saída de circulação extracorpórea (CEC) e disfunção de VE à ecocardiografia intraoperatória, tendo sido optado, então, pelo implante de enxerto de veia safena para a artéria interventricular anterior. Outras variáveis relacionadas aos procedimentos cirúrgicos são apresentadas na **Tabela 4**.

**Tabela 4 – Dados cirúrgicos**

	<b>Total n=99</b>	<b>Insuficiência aórtica n=32 (32%)</b>	<b>Estenose aórtica n=67 (68%)</b>	<b>Valor de p</b>
Ressonância até cirurgia (dias)	50 (33–70)	55 (36–86)	49 (28–67)	0,251
Tamanho da prótese (mm)	23 (21–23)	25 (23–25)	21 (21–23)	<b>&lt;0,001</b>
Tempo de CEC (min)	96 (81–106)	89 (78–104)	98 (83–106)	0,189
Tempo de anóxia (min)	77 (60–90)	70 (54–87)	77 (63–91)	0,170
Cirurgia associada da aorta	5 (5,1%)	4 (12,5%)	1 (1,5%)	<b>0,037</b>
Hemoderivado intraoperatório	19 (19,2%)	3 (9,4%)	16 (23,9%)	0,087
Tempo internação após cirurgia (dias)	8 (6–11)	8 (6–13)	8 (6–11)	0,839

Valores expressos em n (%) ou mediana (p25–p75).

Valores de p em negrito indicam significância estatística (p<0,05).

CEC, circulação extracorpórea.

#### 4.5 Ressonâncias magnéticas cardiovasculares pós-operatórias

Todos os pacientes com IAo foram submetidos à RMC pós-operatória. Dos 67 pacientes com EAo, cinco não realizaram a RMC pós-operatória pelas seguintes razões: dois pacientes evoluíram com choque misto (cardiogênico e séptico) refratário após a cirurgia, e faleceram dentro dos primeiros 30 dias após o procedimento (após 25 e 28 dias da cirurgia); um paciente apresentou endocardite infecciosa precoce de prótese por *Streptococcus gallolyticus* e durante o tratamento desta intercorrência foi feito o diagnóstico de um adenocarcinoma metastático de cólon sigmoide, levando o paciente a não ter condições clínicas para a realização da RMC, e posteriormente a falecer pela evolução da doença neoplásica após 281 dias da troca valvar; e dois pacientes foram submetidos a implante de marcapasso definitivo com dispositivos incompatíveis com o campo magnético da RMC após 55 e 117 dias de suas cirurgias valvares.

Os dados das RMC pós-operatórias podem ser observados na **Tabela 5**. A mediana de tempo entre a cirurgia e a realização da RMC foi de 188 (185–213) dias. Comparando os dois grupos, é possível observar que os pacientes com IAo seguiram com maiores diâmetros e volumes do que os pacientes com EAo. Houve também, no grupo com IAo, manutenção de FE mais baixa (IAo: 54 [38–65] % vs. EAo: 67 [60–77] %,  $p < 0,001$ ), com maior proporção de pacientes com FE de VE  $< 50\%$  (IAo: 34,4% vs. EAo: 3,2%,  $p < 0,001$ ). Com relação à FM focal, foi mantida a semelhança de RT entre os grupos, com padrão predominantemente não isquêmico (IAo: 85,7% vs. EAo: 87,8%,  $p = 0,692$ ). Com relação à FM difusa, com o aumento nas medidas de ECV no grupo de pacientes com EAo, deixou de haver diferença nestes parâmetros entre os dois grupos ( $p > 0,50$  em todas as comparações). Ao mesmo tempo, o iECV ainda permaneceu mais elevado nos pacientes com IAo do que naqueles com EAo (IAo: 26.5 [19.3–33.2] mL/m<sup>2</sup> vs. EAo: 18.2 [15.3–23.8] mL/m<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ).

Tabela 5 – Dados das ressonâncias magnéticas cardiovasculares pós-operatórias

	Total n=94	Insuficiência aórtica n=32 (34%)	Estenose aórtica n=62 (66%)	Valor de p
Cirurgia até RMC (dias)	188 (185–213)	189 (185–210)	187 (185–220)	0,519
AE indexado (mm/m <sup>2</sup> )	38 (31–44)	39 (33–44)	38 (30–45)	0,546
Septo ventricular (mm)	11 (9–13)	12 (9–13)	11 (9–13)	0,876
Parede lateral do VE (mm)	9 (8–10)	10 (8–11)	9 (8–10)	0,056
Diâmetro diastólico do VE (mm)	48 (43–54)	54 (48–59)	45 (42–51)	<b>&lt;0,001</b>
Diâmetro sistólico do VE (mm)	31 (27–37)	36 (31–46)	29 (25–33)	<b>&lt;0,001</b>
Volume diastólico final indexado do VE (mL/m <sup>2</sup> )	72 (62–89)	95 (77–128)	66 (57–76)	<b>&lt;0,001</b>
Volume sistólico final indexado do VE (mL/m <sup>2</sup> )	25 (19–38)	42 (30–76)	22 (15–29)	<b>&lt;0,001</b>
FE do VE (%)	62 (54–72)	54 (38–65)	67 (60–77)	<b>&lt;0,001</b>
FE do VE < 50%	13 (13,8%)	11 (34,4%)	2 (3,2%)	<b>&lt;0,001</b>
Índice de massa do VE (g/m <sup>2</sup> )	74 (61–95)	91 (74–109)	68 (58–84)	<b>&lt;0,001</b>
Delta índice de massa do VE <sup>a</sup> (g/m <sup>2</sup> )	16,0 (7,0–31,0)	19,0 (5,3–38,3)	15,5 (8,5–27,0)	0,786
Presença de RT	41 (43,6%)	14 (43,8%)	27 (43,5%)	0,985
Massa de RT (g)	3,4 (1,9–6,3)	2,5 (1,6–6,1)	3,5 (1,9–6,5)	0,842
Fração de RT (%)	2,3 (1,1–3,4)	1,7 (0,8–2,7)	2,4 (1,4–3,7)	0,135
T1 septal nativo sem RT (ms)	1046 (1005–1076)	1054 (1028–1077)	1028 (1002–1076)	0,176
T1 septal pós-contraste sem RT (ms)	522 (489–550)	525 (505–566)	517 (482–541)	0,091
T1 global nativo sem RT (ms)	1018 (985–1043)	1038 (1019–1060)	1011 (968–1029)	<b>0,001</b>
T1 global pós-contraste sem RT (ms)	529 (502–548)	538 (502–565)	528 (499–547)	0,198
T1 septal nativo com RT (ms)	1045 (1004–1075)	1054 (1010–1076)	1034 (1004–1074)	0,276
T1 septal pós-contraste com RT (ms)	518 (479–544)	524 (487–557)	516 (471–540)	0,216
T1 global nativo com RT (ms)	1020 (978–1049)	1037 (1004–1059)	1010 (975–1039)	<b>0,016</b>
T1 global pós-contraste com RT (ms)	524 (490–547)	522 (489–562)	525 (490–545)	0,271
ECV septal sem RT (%)	30,5 (26,8–33,5)	29,9 (28,0–33,1)	30,5 (26,5–34,4)	0,676
Delta ECV septal sem RT <sup>a</sup> (%)	-0,7 (-5,9 – 2,3)	1,1 (-3,4 – 4,2)	-1,5 (-7,0 – 2,1)	<b>0,044</b>
ECV global sem RT (%)	28,5 (25,8–31,2)	29,8 (26,5–31,4)	28,0 (25,8–31,0)	0,571
Delta ECV global sem RT <sup>a</sup> (%)	-0,6 (-3,2 – 1,1)	0,0 (-2,0 – 1,1)	-1,4 (-4,3 – 1,5)	0,149
ECV septal com RT (%)	31,0 (26,9–34,8)	31,5 (28,0–34,1)	30,7 (26,7–35,3)	1,000
Delta ECV septal com RT <sup>a</sup> (%)	-0,3 (-6,3 – 2,5)	1,1 (-4,3 – 4,1)	-0,8 (-7,2 – 2,1)	0,074
ECV global com RT (%)	29,2 (26,6–31,6)	29,9 (26,7–31,9)	28,6 (26,4–31,6)	0,534
Delta ECV global com RT <sup>a</sup> (%)	-0,8 (-3,4 – 1,5)	-0,1 (-2,5 – 1,6)	-1,3 (-4,3 – 1,5)	0,244
iECV (mL/m <sup>2</sup> )	19,9 (16,5–26,8)	26,5 (19,3–33,2)	18,2 (15,3–23,8)	<b>&lt;0,001</b>
Delta iECV <sup>a</sup> (mL/m <sup>2</sup> )	4,1 (0,1–8,0)	5,0 (1,4–9,5)	3,9 (-0,4–7,5)	0,363

Valores expressos em n (%) ou mediana (p25–p75).

Valores de p em negrito indicam significância estatística (p<0,05).

<sup>a</sup> Delta = valor pré-operatório – valor pós-operatório.

AE, átrio esquerdo; ECV, fração do volume extracelular; FE, fração de ejeção;

iECV, volume extracelular indexado; RMC, ressonância magnética cardiovascular;

RT, realce tardio; VE, ventrículo esquerdo.

Como pode ser observado nas **Tabelas 6 e 7**, na comparação entre as RMC pré e pós-operatória, os pacientes apresentaram regressão da hipertrofia de VE após a cirurgia, com índice de massa e volumes sistólico e diastólico finais indexados de VE

menores que os valores pré-operatórios nos pacientes com IAo (índice de massa: 110 [91–134] vs. 91 [74–109] g/m<sup>2</sup>; volume diastólico final indexado: 153 [125–194] vs. 95 [77–128] mL/m<sup>2</sup>; volume sistólico final indexado: 75 [43–90] vs. 42 [30–76] mL/m<sup>2</sup>; p<0,001 em todas as comparações) e menor índice de massa e menor volume diastólico final indexado de VE naqueles com EAo (índice de massa: 86 [71–104] vs. 68 [58–84] g/m<sup>2</sup>, p<0,001; volume diastólico final indexado: 71 [64–88] vs. 66 [57–76] mL/m<sup>2</sup>, p=0,002).

Tanto as proporções quanto os valores absolutos de RT permaneceram estáveis quando comparados ao pré-operatório, tanto nos pacientes com IAo quanto naqueles com EAo. Com relação à FM difusa, nos pacientes com IAo houve diminuição do iECV (pré-operatório: 30,0 [22,8–39,6] mL/m<sup>2</sup> vs. pós-operatório: 26,5 [19,3–33,2] mL/m<sup>2</sup>, p<0,001), e estabilidade das medidas de ECV (p>0,60 em todas as comparações). Nos pacientes com EAo, a diminuição do iECV após a cirurgia (pré-operatório: 22,0 [17,3–30,7] mL/m<sup>2</sup> vs. pós-operatório: 18,2 [15,3–23,8] mL/m<sup>2</sup>, p<0,001) foi acompanhada por aumento das medidas de ECV (p<0,05 em todas as comparações).

**Tabela 6 – Comparação entre as RMC pré e pós-operatórias em pacientes com IAo**

	Pré-operatório n=32	Pós-operatório n=32	Valor de p
Volume indexado do átrio esquerdo (mm/m <sup>2</sup> )	45 (40–57)	39 (33–44)	<b>0,001</b>
Septo ventricular (mm)	9 (8–12)	12 (9–13)	<b>0,001</b>
Parede lateral do VE (mm)	9 (7–11)	10 (8–11)	<b>0,044</b>
Diâmetro diastólico do VE (mm)	67 (62–73)	54 (48–59)	<b>&lt;0,001</b>
Diâmetro sistólico do VE (mm)	47 (41–53)	36 (31–46)	<b>&lt;0,001</b>
Volume diastólico final do VE indexado (mL/m <sup>2</sup> )	153 (125–194)	95 (77–128)	<b>&lt;0,001</b>
Volume sistólico final do VE indexado (mL/m <sup>2</sup> )	75 (43–90)	42 (30–76)	<b>&lt;0,001</b>
FE do VE (%)	57 (45–61)	54 (38–65)	0,448
FE do VE < 50%	12 (37,5%)	11 (34,4%)	1,000
Índice de massa do VE (g/m <sup>2</sup> )	110 (91–134)	91 (74–109)	<b>&lt;0,001</b>
Presença de RT	10 (31%)	14 (44%)	0,125
Massa de RT (g)	3,8 (2,7–5,8)	2,5 (1,6–6,1)	0,635
Fração de RT (%)	1,9 (1,1–2,2)	1,7 (0,8–2,7)	0,575
ECV septal sem RT (%)	30,2 (27,3–34,5)	29,9 (28,0–33,1)	0,634
ECV global sem RT (%)	28,2 (26,5–31,6)	29,8 (26,5–31,4)	0,837
ECV septal com RT (%)	31,9 (27,7–35,3)	31,5 (28,0–34,1)	0,781
ECV global com RT (%)	28,4 (27,0–31,9)	29,9 (26,7–31,9)	0,617
iECV (mL/m <sup>2</sup> )	30,0 (22,8–39,6)	26,5 (19,3–33,2)	<b>&lt;0,001</b>

Valores expressos em n (%) ou mediana (p25–p75).

Valores de p em negrito indicam significância estatística (p<0,05).

ECV, fração do volume extracelular; FE, fração de ejeção; IAo, insuficiência aórtica;

iECV, volume extracelular indexado; RMC, ressonância magnética cardiovascular;

RT, realce tardio; VE, ventrículo esquerdo.

**Tabela 7 – Comparação entre as RMC pré e pós-operatórias em pacientes com EAo**

	<b>Pré-operatório n=67</b>	<b>Pós-operatório n=62</b>	<b>Valor de p</b>
Volume indexado do átrio esquerdo (mm/m <sup>2</sup> )	42 (36–50)	38 (30–45)	<b>0,037</b>
Septo ventricular (mm)	13 (11–15)	11 (9–13)	<b>0,009</b>
Parede lateral do VE (mm)	10 (9–12)	9 (8–10)	<b>&lt;0,001</b>
Diâmetro diastólico do VE (mm)	48 (45–53)	45 (42–51)	<b>0,007</b>
Diâmetro sistólico do VE (mm)	31 (26–36)	29 (25–33)	0,285
Volume diastólico final do VE indexado (mL/m <sup>2</sup> )	71 (64–88)	66 (57–76)	<b>0,002</b>
Volume sistólico final do VE indexado (mL/m <sup>2</sup> )	24 (19–31)	22 (15–29)	0,144
FE do VE (%)	66 (58–75)	67 (60–77)	0,819
FE do VE < 50%	3 (4,5%)	2 (3,2%)	1,000
Índice de massa do VE (g/m <sup>2</sup> )	86 (71–104)	68 (58–84)	<b>&lt;0,001</b>
Presença de RT	28 (42%)	27 (44%)	0,727
Massa de RT (g)	3,4 (1,5–9,5)	3,5 (1,9–6,5)	0,575
Fração de RT (%)	2,4 (1,0–4,7)	2,4 (1,4–3,7)	0,615
ECV septal sem RT (%)	27,9 (24,8–30,5)	30,5 (26,5–34,4)	<b>0,006</b>
ECV global sem RT (%)	26,8 (24,6–28,7)	28,0 (25,8–31,0)	<b>0,026</b>
ECV septal com RT (%)	27,9 (25,5–31,1)	30,7 (26,7–35,3)	<b>0,012</b>
ECV global com RT (%)	27,2 (24,7–29,3)	28,6 (26,4–31,6)	<b>0,033</b>
iECV (mL/m <sup>2</sup> )	22,0 (17,3–30,7)	18,2 (15,3–23,8)	<b>&lt;0,001</b>

Valores expressos em n (%) ou mediana (p25–p75).

Valores de p em negrito indicam significância estatística (p<0,05).

EAo, estenose aórtica; ECV, fração do volume extracelular; FE, fração de ejeção;

iECV, volume extracelular indexado; RMC, ressonância magnética cardiovascular; RT, realce tardio; VE, ventrículo esquerdo.

O iECV foi o único parâmetro de FM com diminuição na RMC pós-operatória tanto nos pacientes com IAo quanto naqueles com EAo. Conforme apresentado na **Tabela 8**, na análise univariada, os preditores positivos da diminuição do iECV no pós-operatório foram sexo masculino, parede lateral do VE, índice de massa, presença de RT, medidas de ECV, BNP pré-operatório e o tamanho da prótese cirúrgica, enquanto os preditores negativos foram idade, hipertensão arterial sistêmica, dispneia na avaliação inicial, escore cirúrgico *STS*, e FE do VE tanto no ecocardiograma quanto na RMC. Na análise multivariada, mantiveram-se como preditores independentes apenas o índice de massa e a medida do ECV global com RT da RMC pré-operatória.

Tabela 8 – Preditores para diminuição de iECV<sup>a</sup> após cirurgia

	Análise univariada Beta (IC 95%)	Valor de p	Análise multivariada Beta (IC 95%)	Valor de p
<b>Parâmetros clínicos</b>				
Estenose aórtica	-0,133 (-5,021 a 1,070)	0,201		
Idade (anos)	-0,287 (-0,295 a -0,054)	<b>0,005</b>		NS
Sexo masculino	0,326 (1,866 a 7,454)	<b>0,001</b>		NS
Hipertensão arterial sistêmica	-0,207 (-6,435 a -0,064)	<b>0,046</b>		NS
Diabetes mellitus	-0,046 (-4,435 a 2,809)	0,657		
Dispneia na avaliação inicial	-0,308 (-10,280 a -2,253)	<b>0,003</b>		NS
Euroscore II (%)	-0,197 (-5,792 a 0,090)	0,057		
Escore STS (%)	-0,241 (-6,427 a -0,588)	<b>0,019</b>		NS
<b>Parâmetro ecocardiográfico</b>				
Fração de ejeção do VE (%)	-0,237 (-0,334 a -0,027)	<b>0,021</b>		NS
<b>Parâmetros da ressonância pré-operatória</b>				
Septo ventricular (mm)	0,145 (-0,136 a 0,787)	0,165		
Parede lateral do VE (mm)	0,311 (0,325 a 1,442)	<b>0,002</b>		NS
FE do VE (%)	-0,409 (-0,314 a -0,116)	<b>&lt;0,001</b>		NS
Índice de massa (g/m <sup>2</sup> )	0,634 (0,104 a 0,174)	<b>&lt;0,001</b>	0,528 (0,079 a 0,141)	<b>&lt;0,001</b>
Presença de RT	0,222 (0,288 a 6,163)	<b>0,032</b>		NS
Massa de RT (g)	0,030 (-0,252 a 0,297)	0,867		
Fração de RT (%)	-0,154 (-1,064 a 0,422)	0,386		
ECV septal sem RT (%)	0,445 (0,319 a 0,797)	<b>&lt;0,001</b>		NS
ECV global sem RT (%)	0,608 (0,667 a 1,169)	<b>&lt;0,001</b>		NS
ECV septal com RT (%)	0,371 (0,209 a 0,669)	<b>&lt;0,001</b>		NS
ECV global com RT (%)	0,584 (0,595 a 1,076)	<b>&lt;0,001</b>	0,409 (0,357 a 0,759)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Parâmetros laboratoriais pré-operatórios</b>				
Peptídeo natriurético tipo B (pg/mL)	0,423 (0,007 a 0,019)	<b>&lt;0,001</b>		NS
Troponina I (ng/L)	0,151 (-0,012 a 0,078)	0,147		
<b>Parâmetros cirúrgicos</b>				
Tamanho da prótese (mm)	0,360 (0,565 a 1,921)	<b>&lt;0,001</b>		NS
Tempo de CEC (min)	-0,078 (-0,095 a 0,043)	0,458		
Cirurgia associada da aorta	0,031 (-5,505 a 7,466)	0,765		

Valores de p em negrito indicam significância estatística (p<0,05).

<sup>a</sup> Calculada como valor pré-operatório – valor pós-operatório.

CEC, circulação extracorpórea; ECV, fração do volume extracelular; FE, fração de ejeção; IC, intervalo de confiança; iECV, volume extracelular indexado; NS, não-significativo; RT, realce tardio; STS, Sociedade de Cirurgiões Torácicos; VE, ventrículo esquerdo.

#### 4.6 Biomarcadores laboratoriais

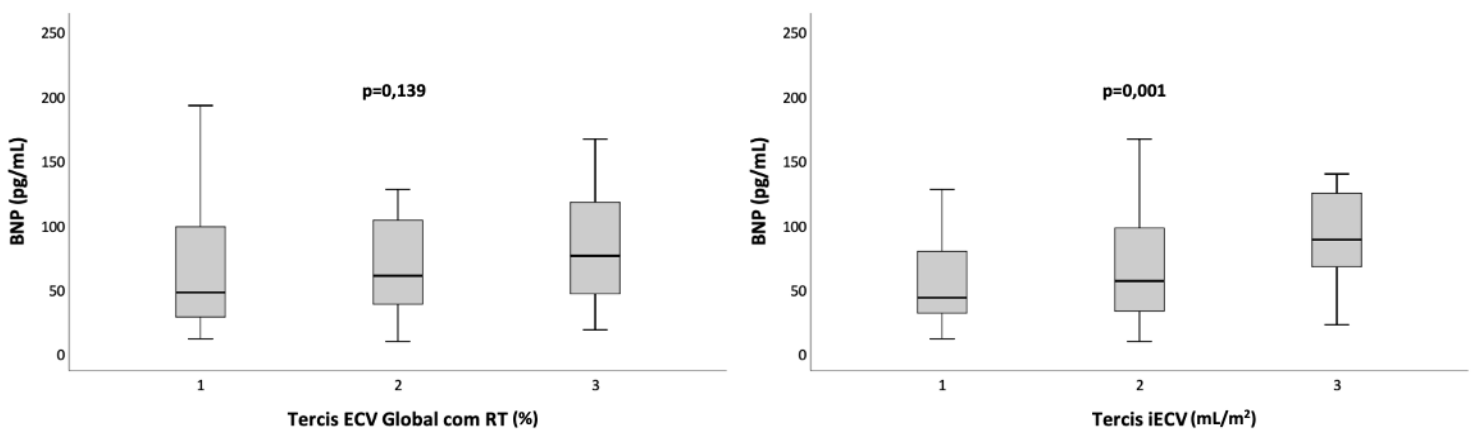
A mediana de BNP pré-operatória foi de 63 (39–103) pg/mL, sendo que os pacientes com IAo apresentaram níveis mais baixos do que aqueles com EAO (IAo: 46 [26–81] pg/mL vs. EAO: 72 [42–118] pg/mL; p=0.016). Com relação à troponina I, seus níveis no pré-operatório tiveram uma mediana de 17 (5–34) ng/L, com níveis semelhantes

nos pacientes portadores das duas valvopatias (IAo: 18 [5–34] ng/L vs. EAo: 17 [5–34] ng/L;  $p=0.949$ ).

No pós-operatório, os níveis de BNP se mantiveram estáveis na população estudada (65 [43–101] pg/mL,  $p=0,805$  na comparação com os níveis pré-operatórios), tornando-se, contudo, semelhantes entre os grupos (IAo: 61 [32–98] pg/mL vs. EAo: 66 [47–105] pg/mL;  $p=0.265$ ). A troponina I, por sua vez, apresentou diminuição de seus níveis após a cirurgia (9 [15–19] ng/L,  $p<0,001$  na comparação com os níveis pré-operatórios), às custas de sua diminuição nos pacientes com EAo (IAo: 16 [5–26] ng/L vs. EAo: 6 [5–15] pg/mL;  $p=0.022$ ).

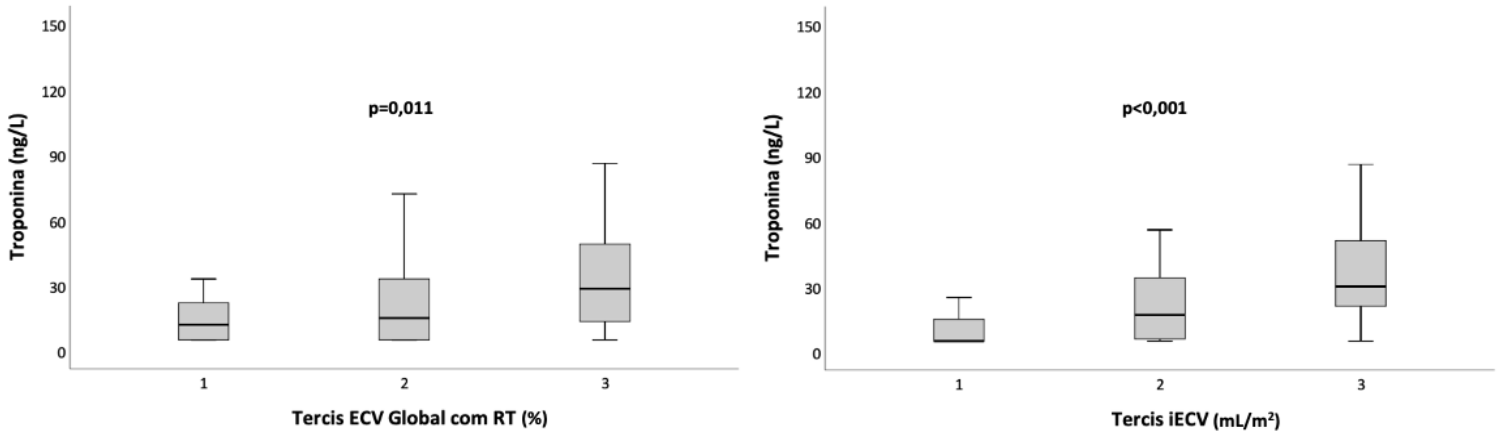
Analisando a relação entre os níveis de BNP e troponina I com os tercís de ECV global com RT e de iECV, é possível observar que quanto maior a quantidade de FM difusa, maiores os níveis dos biomarcadores (exceto entre BNP e ECV global com RT). Da mesma forma, os níveis de BNP e troponina são também mais elevados nos pacientes que apresentam áreas de RT na RMC (Figuras 6, 7 e 8).

**Figura 6. Relação entre BNP e parâmetros de FM difusa.**

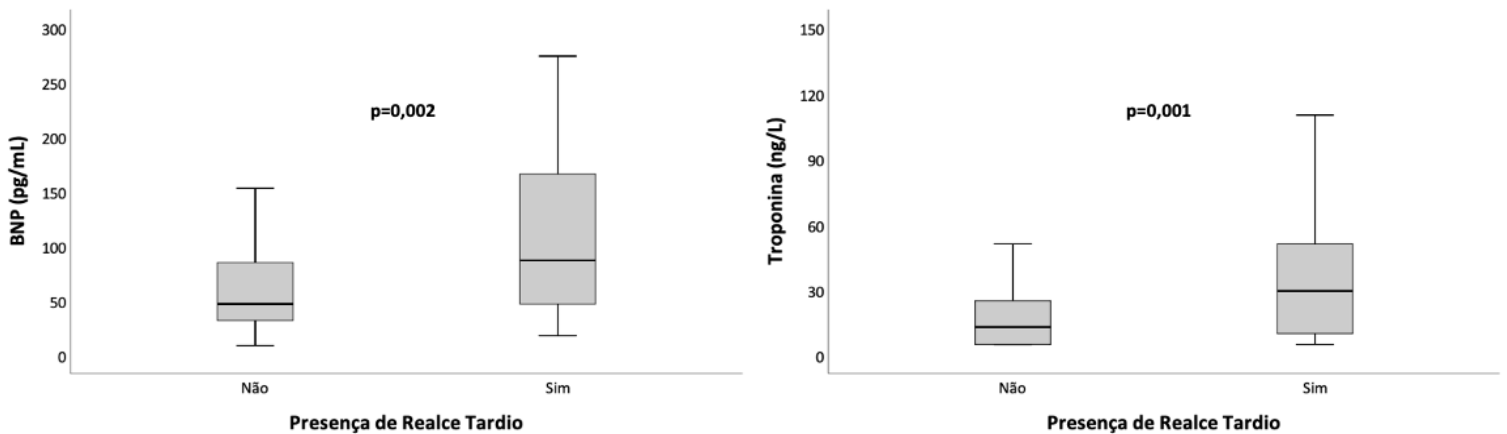


Relação entre os níveis de BNP e os tercís de ECV global com RT (esquerda) e os tercís de iECV (direita). BNP, peptídeo natriurético tipo B; ECV, fração do volume extracelular; FM, fibrose miocárdica; iECV, volume extracelular indexado; RT, realce tardio.



**Figura 7. Relação entre Troponina I e parâmetros de FM difusa.**

Relação entre os níveis de troponina I e os tercís de ECV global com RT (esquerda) e os tercís de iECV (direita). ECV, fração do volume extracelular; FM, fibrose miocárdica; iECV, volume extracelular indexado; RT, realce tardio.

**Figura 8. Relação entre BNP e Troponina I e a presença de realce tardio.**

Relação entre os níveis de BNP (esquerda) e troponina I (direita) e a presença de realce tardio. BNP, peptídeo natriurético tipo B.

#### 4.7 Eventos clínicos

Até o momento do fechamento dos dados para esta avaliação preliminar, os pacientes foram acompanhados por um período pós-operatório mediano de 24,5 (24,2–36,6) meses.

Durante este período, foram registrados seis óbitos. Destes, dois ocorreram dentro dos primeiros 30 dias de pós-operatório (aos 25 e 28 dias), na Unidade de Terapia Intensiva pós-operatória, em ambos os casos devido ao desenvolvimento de choque misto (séptico e cardiogênico) refratário às medidas instituídas. Um terceiro paciente faleceu ainda dentro dos primeiros 12 meses de pós-operatório (281 dias após a troca valvar) devido à evolução de uma neoplasia maligna de cólon sigmoide, conforme descrito acima (Subseção 4.5).

Outros três pacientes faleceram após o primeiro ano de acompanhamento pós-operatório. No primeiro caso, o paciente evoluiu com endocardite infecciosa precoce quatro meses após a cirurgia inicial, tendo sido submetido a retroca valvar aórtica; 10 meses após, apresentou disfunção importante da nova prótese, com insuficiência valvar levando a sintomas limitantes, tendo sido necessária nova retroca valvar; por fim, após mais quatro meses, voltou a apresentar disfunção de sua prótese, novamente do tipo insuficiência, sintomática; foi tentada nova abordagem cirúrgica, porém desta vez sem sucesso, devido a difícil dissecação por inúmeras aderências das estruturas intratorácicas; evoluiu, por fim, com choque refratário e óbito. No segundo caso, o paciente faleceu após dois anos e três meses da cirurgia por complicações de uma neoplasia renal metastática. No terceiro caso, o óbito ocorreu 377 dias após a cirurgia valvar inicial, devido a uma endocardite infecciosa precoce da prótese valvar aórtica (diagnosticada 11 meses após a troca valvar) complicada por abscesso perivalvar e refratariedade à antibioticoterapia, o que levou à necessidade de uma nova troca valvar; após a cirurgia, entretanto, o paciente evoluiu com infecção respiratória complicada por choque séptico e, no 9º dia pós-operatório, apresentou uma parada cardiorrespiratória em atividade elétrica sem pulso, sem retorno à circulação espontânea.

Com relação aos desfechos primários do estudo, o baixo número de óbitos até o momento desta avaliação preliminar impediu a realização de testes estatísticos utilizando este desfecho isoladamente. Vinte e sete pacientes apresentaram um ou mais

---

eventos, dentre aqueles incluídos no desfecho composto primário (*MACE* – óbito, acidente vascular cerebral, reoperação ou dispneia classe funcional III / IV). Os primeiros eventos apresentados pelos pacientes foram: óbito – três pacientes; acidente vascular cerebral – três pacientes; reoperação – 10 pacientes; dispneia classe funcional III / IV – 11 pacientes. São comparadas na **Tabela 9** as características dos pacientes que apresentaram *MACE* às características dos demais pacientes do estudo.

Foram avaliados os possíveis preditores da ocorrência dos eventos clínicos estudados, conforme apresentado na **Tabela 10**. Na análise univariada, mostraram-se como preditores de *MACE* o uso de diurético na avaliação inicial e um maior tempo de CEC. Na análise multivariada, estas duas variáveis se mantiveram como preditoras independentes do desfecho composto avaliado. Em particular, nenhum dos parâmetros de FM da RMC pré-operatória apresentou valor preditivo do desfecho composto primário nesta avaliação preliminar.

São apresentadas também as curvas de Kaplan-Meier com os eventos do desfecho composto primário (*MACE*), geral (**Figura 9**) e por valvopatia (**Figura 10**).

O desfecho clínico composto secundário, incluindo os eventos do escore de risco da *STS* (óbito; creatinina > 4mg/dL ou necessidade de diálise; acidente vascular cerebral; ventilação mecânica por mais de 24 horas; infecção profunda de ferida operatória; reoperação; internação por mais de 14 dias no pós-operatório) ou dispneia classe funcional III / IV ocorreu em 20 pacientes, nos primeiros 30 dias após a cirurgia. Os preditores dos eventos clínicos do desfecho composto secundário são apresentados na **Tabela 11**. Na análise univariada, mostraram-se como preditores o *Euroscore II*, o escore de risco *STS*, a presença de RT e valores menores de T1 septal pós-contraste com RT e de T1 global pós-contraste com RT. Nas análises multivariadas, com modelos de 2 variáveis cada (visando a evitar sobreajuste), e sempre incluindo a presença de RT, mantiveram-se como preditoras independentes do desfecho clínico secundário em 30 dias a presença de RT e os escores de risco cirúrgico *Euroscore II* e *STS*.

Tabela 9 – Comparação entre os pacientes que apresentaram ou não eventos clínicos

	Sem <i>MACE</i> n=72	Com <i>MACE</i> n=27	Valor de p
<b>Parâmetros clínicos</b>			
Estenose aórtica	51 (71%)	16 (59%)	0,392
Sexo masculino	42 (58%)	16 (59%)	1,000
Idade (anos)	63 (53–70)	65 (60–68)	0,303
Cirurgia indicada por sintomas	68 (94%)	24 (89%)	0,387
Hipertensão arterial sistêmica	51 (71%)	19 (70%)	1,000
Diabetes mellitus	16 (22%)	4 (15%)	0,592
IECA / BRA	44 (61%)	22 (81%)	0,094
Betabloqueador	10 (14%)	7 (26%)	0,229
Diurético	40 (56%)	23 (85%)	<b>0,013</b>
Dispneia em avaliação inicial	62 (86%)	24 (89%)	1,000
<i>Euroscore</i> II (%)	1,04 (0,84–1,43)	1,13 (1,03–1,74)	<b>0,045</b>
Escore <i>STS</i> (%)	0,86 (0,67–1,22)	1,00 (0,64–1,34)	0,441
<b>Parâmetros da RMC pré-operatória</b>			
Volume indexado do átrio esquerdo (mm/m <sup>2</sup> )	44 (37–52)	43 (39–52)	0,866
Septo ventricular (mm)	12 (10–14)	13 (10–14)	0,482
Parede lateral (mm)	10 (8–12)	9 (8–11)	0,069
FE do VE (%)	63 (57–69)	64 (56–75)	0,887
Índice de massa do VE (g/m <sup>2</sup> )	93 (76–120)	90 (75–109)	0,884
Presença de RT	27 (38%)	11 (41%)	0,950
Massa de RT (g)	3,2 (1,8–9,0)	5,5 (3,2–7,0)	0,319
Fração de RT (%)	1,8 (1,0–5,0)	2,3 (1,8–3,6)	0,533
ECV septal sem RT (%)	28,4 (25,6–32,2)	28,3 (26,2–33,4)	0,602
ECV global sem RT (%)	27,1 (24,8–29,6)	27,6 (26,1–29,5)	0,763
ECV septal com RT (%)	28,4 (26,0–33,2)	28,5 (26,9–35,3)	0,359
ECV global com RT (%)	28,0 (24,9–31,1)	28,2 (26,1–30,4)	0,894
iECV (mL/m <sup>2</sup> )	25,3 (19,3–34,1)	23,3 (18,2–29,6)	0,826
<b>Parâmetros laboratoriais pré-operatórios</b>			
Peptídeo natriurético tipo B (pg/mL)	63 (39–106)	68 (38–101)	0,875
Troponina I (ng/L)	17 (5–35)	18 (5–34)	0,706
<b>Parâmetro cirúrgico</b>			
Tempo de CEC (min)	95 (80–106)	98 (84–106)	0,328

Valores expressos em n (%) ou mediana (p25–p75).

Valores de p em negrito indicam significância estatística (p<0,05).

BRA, bloqueador do receptor de angiotensina II; CEC, circulação extracorpórea;

ECV, fração do volume extracelular; FE, fração de ejeção;

IECA, inibidor da enzima conversora de angiotensina; iECV, volume extracelular indexado;

*MACE*, eventos adversos cardiovasculares maiores; RMC, ressonância magnética cardiovascular;

RT, realce tardio; *STS*, Sociedade de Cirurgiões Torácicos; VE, ventrículo esquerdo.

Tabela 10 – Preditores do desfecho composto primário (*MACE*)

	Análise univariada HR (IC 95%)	Valor de p	Análise multivariada HR (IC 95%)	Valor de p
<b>Parâmetros clínicos</b>				
Estenose aórtica	0,675 (0,313 – 1,457)	0,317		
Sexo masculino	1,029 (0,474 – 2,236)	0,942		
Idade (anos)	1,024 (0,984 – 1,066)	0,240		
Cirurgia indicada por sintomas	0,609 (0,182 – 2,038)	0,421		
Hipertensão arterial sistêmica	1,047 (0,455 – 2,407)	0,914		
Diabetes mellitus	0,577 (0,197 – 1,687)	0,315		
IECA / BRA	2,597 (0,981 – 6,878)	0,055		
Betabloqueador	1,741 (0,735 – 4,126)	0,208		
Diurético	3,707 (1,277 – 10,760)	<b>0,016</b>	3,653 (1,251 – 10,655)	<b>0,018</b>
Dispneia na avaliação inicial	1,570 (0,467 – 5,277)	0,466		
<i>Euroscore II</i> (%)	1,882 (0,903 – 3,921)	0,091		
Escore <i>STS</i> (%)	1,546 (0,761 – 3,141)	0,229		
<b>Parâmetros da ressonância pré-operatória</b>				
Septo ventricular (mm)	1,033 (0,912 – 1,169)	0,611		
Parede lateral (mm)	0,860 (0,733 – 1,008)	0,063		
Fração de ejeção do VE (%)	1,001 (0,973 – 1,030)	0,934		
Índice de massa do VE (g/m <sup>2</sup> )	0,997 (0,984 – 1,009)	0,577		
Presença de RT	1,198 (0,554 – 2,592)	0,646		
Massa de RT (g)	0,987 (0,916 – 1,064)	0,739		
Fração de RT (%)	0,981 (0,815 – 1,182)	0,842		
T1 septal nativo sem RT (ms)	0,997 (0,995 – 1,000)	0,066		
T1 septal pós-contraste sem RT (ms)	0,996 (0,988 – 1,005)	0,367		
T1 global nativo sem RT (ms)	0,997 (0,994 – 1,001)	0,150		
T1 global pós-contraste sem RT (ms)	0,998 (0,989 – 1,007)	0,635		
T1 septal nativo com RT (ms)	0,998 (0,995 – 1,000)	0,072		
T1 septal pós-contraste com RT (ms)	0,995 (0,987 – 1,003)	0,254		
T1 global nativo com RT (ms)	0,998 (0,994 – 1,001)	0,176		
T1 global pós-contraste com RT (ms)	0,998 (0,989 – 1,006)	0,621		
ECV septal sem RT (%)	1,000 (0,930 – 1,074)	0,996		
ECV global sem RT (%)	0,975 (0,886 – 1,074)	0,612		
ECV septal com RT (%)	1,007 (0,947 – 1,070)	0,832		
ECV global com RT (%)	0,974 (0,891 – 1,065)	0,562		
iECV (mL/m <sup>2</sup> )	0,986 (0,952 – 1,022)	0,440		
<b>Parâmetros laboratoriais pré-operatórios</b>				
Peptídeo natriurético tipo B (pg/mL)	1,000 (0,999 – 1,002)	0,635		
Troponina I (ng/L)	0,994 (0,980 – 1,009)	0,420		
<b>Parâmetros cirúrgicos</b>				
Tempo de CEC (min)	1,021 (1,005 – 1,038)	<b>0,011</b>	1,019 (1,004 – 1,035)	<b>0,013</b>
Tamanho da prótese (mm)	0,977 (0,813 – 1,175)	0,806		
Cirurgia de aorta associada	0,407 (0,121 – 1,365)	0,145		
Hemoderivado intraoperatório	0,732 (0,309 – 1,734)	0,478		

Valores de p em negrito indicam significância estatística ( $p < 0,05$ ).

BRA, bloqueador do receptor de angiotensina II; CEC, circulação extracorpórea;

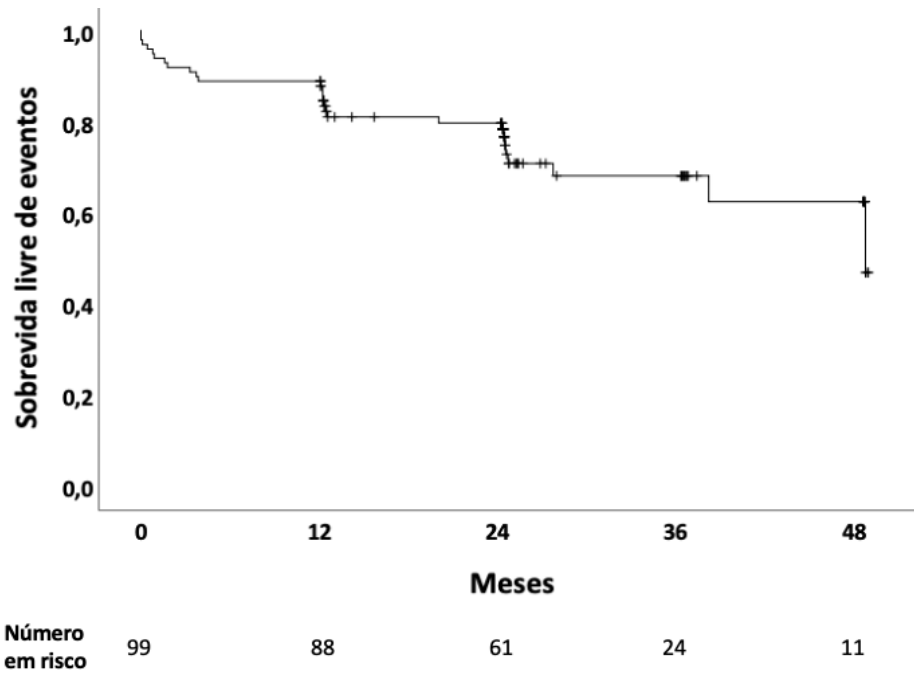
ECV, fração do volume extracelular; HR, *hazard ratio*; IC, intervalo de confiança;

IECA, inibidor da enzima conversora de angiotensina; iECV, volume extracelular indexado;

*MACE*, eventos adversos cardiovasculares maiores; RT, realce tardio;

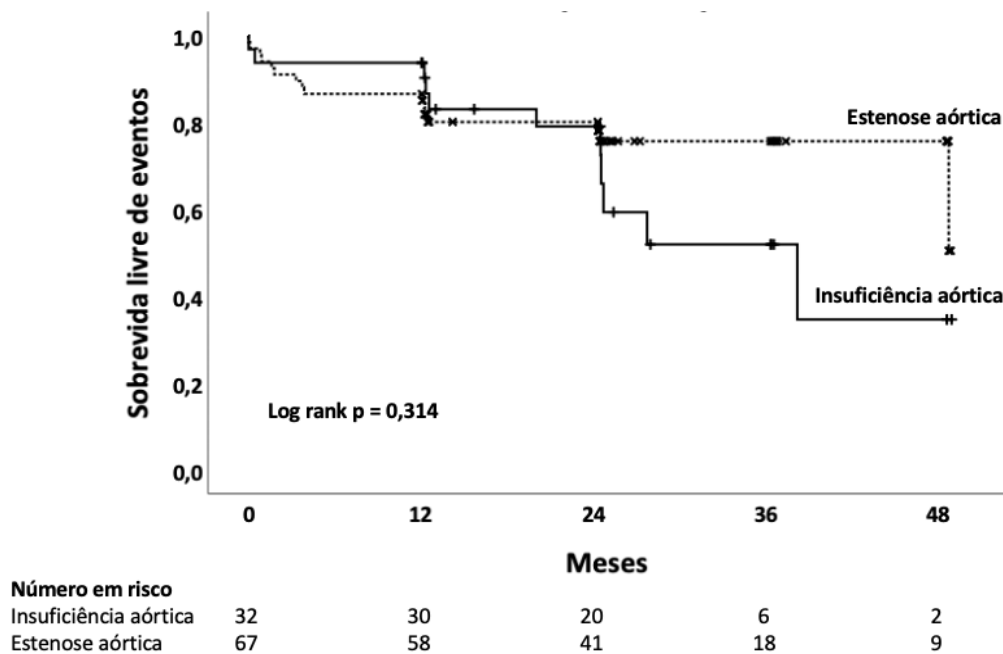
*STS*, Sociedade de Cirurgiões Torácicos; VE, ventrículo esquerdo.

Figura 9. Curva de Kaplan-Meier geral.



Curva de eventos do desfecho composto primário em toda a população do estudo.

Figura 10. Curva de Kaplan-Meier por valvopatia.



Curva de eventos do desfecho composto primário por valvopatia.

Tabela 11 – Preditores do desfecho composto secundário

	Análise univariada RC (IC 95%)	Valor de p	Análise multivariada RC (IC 95%)	Valor de p
<b>Parâmetros clínicos</b>				
Estenose aórtica	1,558 (0,511 – 4,745)	0,435		
Sexo masculino	0,832 (0,310 – 2,237)	0,716		
Idade (anos)	1,055 (0,996 – 1,118)	0,067		
Cirurgia indicada por sintomas	1,562 (0,177 – 13,764)	0,688		
Hipertensão arterial sistêmica	0,717 (0,253 – 2,033)	0,531		
Diabetes mellitus	0,644 (0,169 – 2,457)	0,519		
IECA / BRA	1,212 (0,418 – 3,509)	0,724		
Betabloqueador	1,269 (0,365 – 4,415)	0,708		
Diurético	1,937 (0,640 – 5,869)	0,242		
Dispneia na avaliação inicial	1,456 (0,296 – 7,166)	0,644		
<i>Euroscore II</i> (%)	2,958 (1,100 – 7,960)	<b>0,032</b>	2,881 (0,969 – 8,564)	<b>0,020</b>
Escore <i>STS</i> (%)	3,014 (1,117 – 8,134)	<b>0,029</b>	3,572 (1,118 – 11,410)	<b>0,032</b>
<b>Parâmetros da ressonância pré-operatória</b>				
Septo ventricular (mm)	1,121 (0,952 – 1,319)	0,170		
Parede lateral (mm)	1,042 (0,855 – 1,270)	0,685		
Fração de ejeção do VE (%)	1,027 (0,986 – 1,071)	0,205		
Índice de massa do VE (g/m <sup>2</sup> )	0,997 (0,981 – 1,013)	0,715		
Presença de RT	7,304 (2,377 – 22,443)	<b>0,001</b>	4,937 (1,402 – 17,390)	<b>0,013</b>
Massa de RT (g)	0,960 (0,877 – 1,051)	0,376		
Fração de RT (%)	0,944 (0,776 – 1,148)	0,564		
T1 septal nativo sem RT (ms)	0,999 (0,994 – 1,003)	0,539		
T1 septal pós-contraste sem RT (ms)	0,991 (0,980 – 1,002)	0,101		
T1 global nativo sem RT (ms)	1,001 (0,995 – 1,007)	0,749		
T1 global pós-contraste sem RT (ms)	0,990 (0,979 – 1,002)	0,104		
T1 septal nativo com RT (ms)	0,999 (0,995 – 1,003)	0,577		
T1 septal pós-contraste com RT (ms)	0,988 (0,977 – 0,999)	<b>0,036</b>	0,991 (0,979 – 1,004)	0,163
T1 global nativo com RT (ms)	1,000 (0,994 – 1,006)	0,987		
T1 global pós-contraste com RT (ms)	0,987 (0,975 – 0,999)	<b>0,027</b>	0,988 (0,975 – 1,001)	0,072
ECV septal sem RT (%)	1,000 (0,913 – 1,096)	0,994		
ECV global sem RT (%)	1,023 (0,923 – 1,134)	0,666		
ECV septal com RT (%)	1,033 (0,953 – 1,120)	0,430		
ECV global com RT (%)	1,046 (0,955 – 1,147)	0,333		
iECV (mL/m <sup>2</sup> )	0,999 (0,960 – 1,040)	0,976		
<b>Parâmetros laboratoriais pré-operatórios</b>				
Peptídeo natriurético tipo B (pg/mL)	1,000 (0,997 – 1,002)	0,797		
Troponina I (ng/L)	0,988 (0,967 – 1,009)	0,273		
<b>Parâmetros cirúrgicos</b>				
Tempo de CEC (min)	1,014 (0,993 – 1,036)	0,189		
Tamanho da prótese (mm)	0,886 (0,691 – 1,135)	0,338		
Cirurgia de aorta associada	1,013 (0,107 – 9,599)	0,991		
Hemoderivado intraoperatório	0,333 (0,110 – 1,005)	0,051		

Valores de p em negrito indicam significância estatística ( $p < 0,05$ ).

BRA, bloqueador do receptor de angiotensina II; CEC, circulação extracorpórea;

ECV, fração do volume extracelular; IC, intervalo de confiança;

IECA, inibidor da enzima conversora de angiotensina; iECV, volume extracelular indexado;

RC, razão de chances; RT, realce tardio; *STS*, Sociedade de Cirurgiões Torácicos;

VE, ventrículo esquerdo.

## 4.8 Correlações

Na **Tabela 12**, são apresentadas as correlações de diferentes medidas pré-operatórias de FM, tanto focal quanto difusa, com parâmetros clínicos, laboratoriais, e da RMC pré e pós-operatória.

É possível observar, nos dados apresentados, que o iECV pré-operatório é o parâmetro de FM com maior quantidade de correlações moderadas ou fortes. Apresenta uma correlação direta com o sexo masculino ( $r=0,515$ ,  $p<0,001$ ), e correlação inversa com a FE de VE pré-operatória ( $r= -0,501$ ,  $p<0,001$ ). Além disso, correlaciona-se tanto com o índice de massa do VE pré ( $r=0,937$ ,  $p<0,001$ ) e pós-operatório ( $r=0,786$ ,  $p<0,001$ ) quanto com a variação (delta) do índice de massa ( $r=0,515$ ,  $p<0,001$ ). A presença de RT e o ECV pré-operatório também se mostraram correlacionados aos valores pré e pós-operatório do índice de massa, embora com menores valores de coeficientes. Por fim, o iECV pré-operatório apresenta também correlação com os níveis pré-operatórios de troponina I ( $r=0,541$ ,  $p<0,001$ ).

No que se refere à relação dos diferentes indicadores de FM entre si, há correlação direta entre seus valores pré-operatórios, sendo esta correlação fraca<sup>63</sup> entre o ECV global com RT e a presença de RT ( $r=0,367$ ,  $p<0,001$ ), e moderada a forte nas demais relações entre as medidas de FM. Nas relações entre os valores de FM pré e pós-operatórios, há também correlação entre os diferentes parâmetros analisados, sendo novamente fracas as correlações entre o ECV global com RT e a presença de RT (ECV pré-operatório e RT pós-operatório:  $r=0,334$ ,  $p=0,001$ ; RT pré-operatório e ECV pós-operatório:  $r=0,302$ ,  $p=0,003$ ), e moderadas, fortes ou muito fortes as demais correlações encontradas.



**Tabela 12 – Correlações entre medidas pré-operatórias de fibrose e parâmetros clínicos, de ressonância e laboratoriais**

	Presença de RT		ECV global com RT		iECV	
	r	Valor p	r	Valor p	r	Valor p
<b>Parâmetros clínicos</b>						
Estenose Aórtica	0,101	0,318	-0,190	0,060	-0,336	<b>0,001</b>
Sexo masculino	0,158	0,119	0,179	0,076	0,515	<b>&lt;0,001</b>
Idade (anos)	0,040	0,692	-0,004	0,692	-0,247	<b>0,014</b>
Hipertensão arterial sistêmica	-0,131	0,196	0,087	0,394	-0,018	0,861
IECA / BRA	-0,015	0,885	0,200	<b>0,047</b>	0,091	0,368
Betabloqueador	0,081	0,424	0,157	0,120	0,278	<b>0,005</b>
Diurético	-0,094	0,354	0,014	0,891	0,007	0,948
<b>Parâmetros da ressonância magnética</b>						
<b>Pré-operatória</b>						
Septo ventricular (mm)	0,234	<b>0,019</b>	0,058	0,569	0,244	<b>0,015</b>
Parede lateral do VE (mm)	0,239	<b>0,017</b>	0,046	0,649	0,373	<b>&lt;0,001</b>
Fração de ejeção do VE (%)	-0,219	<b>0,029</b>	-0,284	<b>0,004</b>	-0,501	<b>&lt;0,001</b>
Índice de massa (g/m <sup>2</sup> )	0,385	<b>&lt;0,001</b>	0,407	<b>&lt;0,001</b>	0,937	<b>&lt;0,001</b>
Presença de RT	–	–	0,367	<b>&lt;0,001</b>	0,443	<b>&lt;0,001</b>
ECV global com RT (%)	0,367	<b>&lt;0,001</b>	–	–	0,675	<b>&lt;0,001</b>
iECV (mL/m <sup>2</sup> )	0,443	<b>&lt;0,001</b>	0,675	<b>&lt;0,001</b>	–	–
<b>Pós-operatória</b>						
Septo ventricular (mm)	0,365	<b>&lt;0,001</b>	0,234	<b>0,023</b>	0,426	<b>&lt;0,001</b>
Parede lateral do VE (mm)	0,261	<b>0,011</b>	0,184	0,076	0,458	<b>&lt;0,001</b>
Fração de ejeção do VE (%)	0,042	0,689	-0,148	0,156	-0,207	<b>0,046</b>
Índice de massa (g/m <sup>2</sup> )	0,318	<b>0,002</b>	0,442	<b>&lt;0,001</b>	0,786	<b>&lt;0,001</b>
Delta índice de massa <sup>a</sup> (g/m <sup>2</sup> )	0,190	0,066	0,084	0,422	0,515	<b>&lt;0,001</b>
Presença de RT	0,743	<b>&lt;0,001</b>	0,334	<b>0,001</b>	0,438	<b>&lt;0,001</b>
ECV global com RT (%)	0,302	<b>0,003</b>	0,505	<b>&lt;0,001</b>	0,409	<b>&lt;0,001</b>
Delta ECV global com RT <sup>a</sup> (%)	0,095	0,363	0,443	<b>&lt;0,001</b>	0,246	<b>0,017</b>
iECV (mL/m <sup>2</sup> )	0,386	<b>&lt;0,001</b>	0,583	<b>&lt;0,001</b>	0,812	<b>&lt;0,001</b>
Delta iECV <sup>a</sup> (mL/m <sup>2</sup> )	0,227	<b>0,028</b>	0,403	<b>&lt;0,001</b>	0,633	<b>&lt;0,001</b>
<b>Parâmetros laboratoriais</b>						
<b>Pré-operatório</b>						
BNP (pg/mL)	0,318	<b>0,001</b>	0,259	<b>0,010</b>	0,360	<b>&lt;0,001</b>
Troponina I (ng/L)	0,350	<b>&lt;0,001</b>	0,333	<b>0,001</b>	0,541	<b>&lt;0,001</b>
<b>Pós-operatório</b>						
BNP (pg/mL)	0,152	0,143	0,052	0,620	-0,081	0,438
Delta BNP <sup>a</sup> (pg/mL)	0,121	0,241	0,131	0,205	0,331	<b>0,001</b>
Troponina I (ng/L)	0,271	<b>0,008</b>	0,385	<b>&lt;0,001</b>	0,460	<b>&lt;0,001</b>
Delta troponina I <sup>a</sup> (ng/L)	0,001	0,991	0,018	0,859	0,130	0,208

Valores de p em negrito indicam significância estatística (p<0,05).

<sup>a</sup> Delta = valor pré-operatório – valor pós-operatório.

BNP, peptídeo natriurético tipo B; BRA, bloqueador do receptor de angiotensina II;

ECV, fração do volume extracelular; IECA, inibidor da enzima conversora de angiotensina;

iECV, volume extracelular indexado; RT, realce tardio; VE, ventrículo esquerdo.

## **5. DISCUSSÃO**

---

## 5 DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo são: 1) os parâmetros de FM, tanto focal quanto difusa, não apresentaram valor preditivo sobre o desfecho composto primário; 2) a presença de RT foi preditora independente de eventos em 30 dias após a cirurgia; 3) os pacientes com IAo tiveram maior quantidade de FM no pré-operatório do que aqueles com EAo; 4) houve diminuição da quantidade absoluta de FM difusa (iECV) nos pacientes do estudo; entretanto, a quantidade proporcional (ECV) apresentou diferentes comportamentos em cada uma das valvopatias; 5) a FM pré-operatória correlaciona-se com maiores valores de parâmetros de hipertrofia e fibrose no pós-operatório.

As valvopatias aórticas têm recebido cada vez mais atenção nos últimos anos. Enquanto o aumento da incidência da EAo acompanha o envelhecimento populacional, e novos métodos de tratamento menos invasivos têm sido desenvolvidos, a IAo, apesar de menos prevalente que a EAo<sup>64</sup>, envolve pacientes mais jovens, podendo levar a morbidade e intervenção prematuras. Assim, um melhor entendimento do comportamento fisiopatológico destas valvopatias, assim como suas mudanças no pós-operatório, pode conduzir ao desenvolvimento de melhores alvos terapêuticos e uma definição mais precisa do melhor momento para intervenção. Neste contexto, o estudo da FM, e em particular da FM difusa, tem se mostrado como um grande campo em investigação e desenvolvimento que se encontra ainda na fronteira do conhecimento médico atual.

### 5.1 Análise prognóstica das variáveis pré-operatórias

O baixo número de óbitos registrados nesta análise preliminar impossibilitou a aplicação de testes estatísticos para análise de preditores para este desfecho isoladamente. Com relação ao desfecho composto primário, as variáveis que mostraram valor preditivo foram o uso de diurético na avaliação inicial e o tempo de CEC. Esses achados sugerem uma pior evolução pós-operatória para os pacientes que

---

provavelmente já haviam sido sintomáticos anteriormente à sua inclusão no estudo, o que poderia ter justificado a prescrição de diurético pela equipe assistencial. Com relação ao tempo de CEC, apesar de ter sido observado seu valor preditivo para os eventos clínicos analisados na regressão de Cox, é possível observar que a diferença da mediana de tempo entre os grupos sem ou com *MACE* foi de apenas três minutos (sem *MACE*: 95 [80–106] min vs. com *MACE*: 98 [84–106] min), com intervalos interquartis muito semelhantes. Esta pequena diferença, portanto, seria provavelmente insuficiente para gerar alterações hemodinâmicas ou inflamatórias significativas que pudessem justificar, do ponto de vista fisiopatológico, a relação estatística observada.

Alguns trabalhos prévios demonstraram relevância prognóstica da FM analisada pela RMC em pacientes com valvopatia aórtica. Inicialmente, este impacto foi demonstrado em FM focal, utilizando o RT<sup>23</sup>, e mais recentemente foi demonstrada a relação dos desfechos clínicos com medidas de FM difusa (ECV e iECV)<sup>42,45</sup>.

Com relação aos dados prognósticos relacionados ao RT, o trabalho de Azevedo et al. analisou uma população de 54 pacientes com valvopatia aórtica, havendo tanto pacientes com IAo (26 pacientes) quanto com EAo (28 pacientes). Em um acompanhamento médio de 52 meses após a cirurgia, foi observada maior mortalidade nos pacientes com maior proporção de RT. Na análise preliminar atual, com um acompanhamento mediano de 24,5 meses, não foi encontrada diferença na presença de RT entre os pacientes com ou sem eventos do desfecho composto primário, nem impacto preditivo do RT sobre estes eventos. Entretanto, foi observada a presença de RT como preditora independente de eventos clínicos precoces, nos primeiros 30 dias após a cirurgia. Considerando o conjunto destes achados, o RT passaria a ser o primeiro parâmetro de FM com evidência de impacto prognóstico tanto a curto quanto a longo prazo no pós-operatório de pacientes com valvopatia aórtica importante.

Everett et al. chegaram a sugerir que em pacientes com EAo a troca valvar deveria ser indicada ao primeiro sinal de RT ou imediatamente antes de seu desenvolvimento, visando a melhorar a evolução a longo prazo<sup>46</sup>. A validação do manejo dos pacientes com EAo importante com base na presença de FM focal encontra-se atualmente em investigação; assim, novos dados poderão validar esta estratégia no futuro (*EVoLVeD [Early Valve Replacement Guided by Biomarkers of LV Decompensation in Asymptomatic Patients with Severe AS]*, NCT03094143).

Avaliando os dados atualmente disponíveis com relação ao valor prognóstico das medidas de FM difusa (ECV e iECV), os maiores trabalhos publicados até o momento analisaram separadamente cada uma das duas valvopatias aórticas. Everett et al., em um estudo multicêntrico que incluiu 440 pacientes com EAo importante, com um seguimento pós-operatório médio de 3,8 anos, mostrou pela primeira vez o ECV como um preditor independente de mortalidade (*Hazard ratio* 1,10, IC 95% 1,02 a 1,19,  $p=0,013$ )<sup>42</sup>. Neste estudo, porém, 38% dos pacientes apresentavam doença arterial coronariana significativa, gerando a possibilidade de que as alterações miocárdicas encontradas pudessem ser também, ao menos em parte, secundárias à coronariopatia e não apenas à valvopatia em si. No caso de pacientes com IAo, Senapati et al. apresentaram a evolução de 177 pacientes com IAo crônica. Em um período mediano de 2,5 anos de acompanhamento, demonstraram relação do iECV com o desfecho composto de óbito ou necessidade de cirurgia em uma população composta por pacientes em diferentes estágios de IAo (*Hazard ratio* 1,34, IC 95% 1,09 a 1,64,  $p=0,01$ ). De seus 177 pacientes, 60% tinham IAo discreta a moderada, e apenas 40% tinham IAo importante.

No estudo atual, não foi encontrada relação prognóstica entre as medidas de ECV e de iECV e os desfechos compostos primário ou secundário. Esses resultados divergem de trabalhos anteriores já publicados<sup>42,45</sup>, o que pode ser explicado tanto pelo período ainda relativamente curto de acompanhamento, sendo a análise final planejada para 5 anos após a cirurgia, quanto pelas peculiaridades da população analisada no presente trabalho, que reúne pacientes portadores tanto de EAo quanto de IAo (nos mesmos moldes da publicação de Azevedo et al.). Além disso, foram excluídos os pacientes com coronariopatia importante (diferentemente do estudo de Everett et al.) e não houve inclusão de pacientes com valvopatia discreta ou moderada (diferentemente do estudo de Senapati et al.).

## **5.2 Mudanças da FM do pré ao pós-operatório**

Os pacientes apresentaram valores elevados de ECV e iECV no presente estudo, sugerindo que a FM difusa é também um componente significativo do remodelamento miocárdico em pacientes com valvopatia aórtica, conforme já

---

previamente demonstrado em outros trabalhos<sup>42,45</sup>. Tais dados relacionados à fibrose já haviam sido apontados também em estudos histopatológicos<sup>65-67</sup> ou utilizando dados de FM focal<sup>21,23,68</sup>. Com relação às peculiaridades relacionadas a cada uma das valvopatias, a maior quantidade de FM difusa encontrada em pacientes com IAo, quando comparada aos pacientes com EAo, pode estar relacionada ao maior período assintomático da IAo, permitindo que as mudanças da matriz extracelular ocorram de uma forma mais significativa até que a cirurgia seja necessária. Além disso, é possível que estejam também relacionadas aos diferentes efeitos que as sobrecargas concomitantes de pressão e volume presentes na IAo exercem no nível celular, levando à ativação de segundos mensageiros intracelulares diferentes dos da EAo, conforme indicado no estudo experimental de Olsen et al.<sup>9</sup>

Os pacientes mantiveram valores semelhantes de RT entre o pré e o pós-operatório, reforçando a concepção de que a FM focal é uma alteração miocárdica irreversível, que ocorre em estágios mais avançados da cardiomiopatia valvar<sup>40,46</sup>. Senapati et al. encontraram áreas de RT em apenas 7% de seus pacientes com IAo, sugerindo que esta baixa prevalência teria relação com uma menor ocorrência de isquemia miocárdica em pacientes submetidos a sobrecarga mista (pressão e volume)<sup>45</sup>. No estudo atual, entretanto, foram observadas áreas de RT em 31% dos pacientes com IAo importante, sugerindo que ao menos entre os pacientes com doença mais avançada a FM focal é uma alteração comumente encontrada.

Com relação aos parâmetros de FM difusa, os pacientes com IAo apresentaram valores semelhantes de ECV antes e depois da cirurgia. Esta estabilidade sugere uma redução balanceada entre os componentes intra e extracelular após a cirurgia, e está de acordo com os dados histopatológicos previamente publicados por Krayenbuehl et al.<sup>8</sup> Por outro lado, houve um aumento dos valores de ECV nos pacientes com EAo após a intervenção cirúrgica, confirmando dados prévios que sugerem que nesta valvopatia a reversão das alterações miocárdicas após a cirurgia ocorre inicialmente de forma mais acentuada no componente miocárdico intracelular, o que possibilita, por sua vez, o aumento percentual inicial da matriz extracelular<sup>8,40,46,69</sup>.

O iECV, por sua vez, foi o único parâmetro de FM que apresentou uma diminuição consistente em ambas as valvopatias após a cirurgia. Este dado indica que a FM difusa diminui no pós-operatório tanto no padrão concêntrico quanto no padrão excêntrico de remodelamento. Com a diminuição do iECV ocorrendo tanto em pacientes

com IAo quanto naqueles com EAo, foram mantidos maiores valores de iECV pós-operatório em pacientes com IAo, assim como maiores índice de massa e volumes indexados. A análise univariada de regressão linear sugeriu sexo masculino, idade mais jovem, ausência de hipertensão arterial sistêmica, ausência de dispneia, e escore *STS* mais baixo como preditores de diminuição do iECV após a cirurgia. O mesmo ocorreu com menor FE, maior BNP, maior tamanho da prótese e maior carga de FM no pré-operatório. Na análise multivariada, entretanto, apenas o índice de massa e o ECV global com RT pré-operatórios se mantiveram como preditores independentes de diminuição do iECV. Estes dados ilustram o caráter plástico e reversível da FM difusa, presente mesmo em estágios mais avançados da doença valvar aórtica.

Estas informações acrescentam dados relevantes à literatura, ainda não demonstrados em outros trabalhos, sobre as mudanças da FM difusa no pós-operatório de pacientes com IAo importante, e sobre as semelhanças e diferenças no comportamento destas alterações, quando comparadas aos pacientes com EAo importante.

### **5.3 Correlação da FM com outros parâmetros relevantes**

Neste estudo, foi demonstrada correlação entre o iECV e sexo masculino. Enquanto foi demonstrado em estudo prévio valor preditivo do sexo masculino nos valores de iECV em pacientes com IAo<sup>45</sup>, estudos com pacientes com EAo apresentaram dados controversos com relação a esta associação<sup>42,43</sup>. Estas possíveis especificidades com relação ao desenvolvimento de FM entre os sexos poderiam ser explicadas por diferenças nos sinais intracelulares desencadeados pelas sobrecargas de volume e pressão, levando a padrões distintos de remodelamento.

A correlação positiva entre os parâmetros pré-operatórios de FM e o índice de massa, e negativa entre estes mesmos parâmetros e a FE de VE pré-operatória pela RMC indicam que a FM está incluída em um conjunto de alterações relacionadas a estágios mais avançados de remodelamento ventricular. Da mesma forma, suas correlações positivas com maiores valores de septo ventricular, parede lateral, índice de massa e valores de FM no pós-operatório sugerem que um maior comprometimento

fibrótico no pré-operatório pode levar a uma atenuação do processo de reversão pós-operatória da hipertrofia e da fibrose miocárdicas.

Enquanto já é bem documentada a associação entre o BNP e a troponina e eventos adversos em pacientes com EAo<sup>70</sup>, sabe-se ainda muito pouco sobre a importância destes biomarcadores laboratoriais em pacientes com IAo<sup>71-73</sup>. Da mesma forma, são escassas as informações acerca de suas associações com os valores de FM. Em pacientes com EAo, foram já previamente documentadas correlações positivas de BNP e troponina com FM difusa<sup>40,41,68</sup>.

No estudo atual, estas relações foram mais uma vez demonstradas, com níveis progressivamente mais elevados de BNP e troponina se associando a maiores valores de ECV global com RT e iECV (exceto entre BNP e ECV global com RT). Da mesma forma, foi encontrada também uma relação direta entre maiores valores destes biomarcadores laboratoriais e a presença de áreas de RT na RMC. Com relação às correlações, apesar de em sua maioria serem fracas, estiveram presentes de forma positiva entre a presença de RT, o ECV global com RT e principalmente o iECV pré-operatórios e os níveis de BNP e troponina I pré-operatórios, e de troponina I pós-operatória. Este conjunto de dados aponta para a existência de estímulos fisiopatológicos comuns às valvopatias aórticas que levam, por um lado, a um aumento progressivo da FM, e por outro, a mecanismos de lesão ao miócito cardíaco, com aumento dos níveis de troponina I, e aumento das pressões de enchimento, ocasionando elevação dos níveis de BNP.

#### **5.4 Limitações**

Este estudo tem limitações. Sendo uma análise preliminar de um estudo planejado para um acompanhamento completo de 5 anos, os dados apresentados têm um menor poder de detectar diferenças estatísticas significativas (maior chance de erro beta). Além disso, acompanhando uma prevalência maior de EAo na população<sup>64</sup>, houve a inclusão de um número menor de pacientes com IAo durante o período de recrutamento.

Trata-se de um estudo unicêntrico, com um número relativamente pequeno de pacientes. Apesar disso, é o maior estudo mostrando os dados pós-operatórios de FM



difusa em pacientes com IAo até o momento, e o primeiro com informações que permitem estabelecer uma comparação destes dados entre os pacientes com IAo e aqueles com EAo.

Como o estudo foi desenvolvido em um hospital cardiológico terciário, podem ter ocorrido vieses de referência e/ou cirúrgico, com o encaminhamento e consequentemente a inclusão no estudo de pacientes com quadros clínicos mais avançados.

Por fim, os critérios de inclusão e exclusão do estudo podem limitar a validação externa em cenários envolvendo pacientes com comorbidades prevalentes na população, mas que não estão presentes na população analisada, como portadores de diabetes mellitus dependentes de insulina ou de coronariopatia obstrutiva. Não obstante, tais critérios permitiram minimizar o surgimento de variáveis confundidoras e fortaleceram a hipótese de que a doença valvar aórtica foi realmente a causadora da FM encontrada nos pacientes do estudo, reforçando, assim, sua validade interna.

## **5.5 Considerações finais**

Nesta análise preliminar de um estudo prospectivo em pacientes com valvopatia aórtica importante, foram encontrados relevantes novos dados sobre o comportamento da FM tanto pré quanto pós-operatória. Além disso, foram demonstradas as variáveis com impacto prognóstico de curto e médio prazo na evolução dos pacientes submetidos à cirurgia valvar. A análise final deste estudo, após o término do período de acompanhamento original de cinco anos, poderá trazer novas informações a respeito do impacto nos desfechos clínicos a longo prazo. Da mesma forma, futuros estudos poderão validar as aplicações clínicas das medidas pré e pós-operatórias de FM na definição de possíveis novos alvos terapêuticos e na determinação mais precisa do melhor momento para a indicação de intervenção sobre a doença valvar.

## **6. CONCLUSÕES**

---

## 6 CONCLUSÕES

Os valores de ECV e iECV não foram preditores nem do desfecho composto primário (*MACE* ao longo do período de acompanhamento) nem do desfecho composto secundário (eventos clínicos *STS* ou dispneia classe funcional III / IV em 30 dias após a cirurgia).

A presença de RT e suas quantidades, tanto em massa quanto em porcentagem, não foram preditores para o desfecho composto primário.

A presença de RT foi preditora independente do desfecho composto secundário, assim como os escores de risco cirúrgicos *Euroscore II* e *STS*.

O uso de diurético na avaliação inicial e o tempo de CEC foram preditores independentes para o desfecho composto primário, na análise multivariada.

Na RMC pré-operatória, os pacientes com IAo apresentaram valores maiores de ECV e de iECV, quando comparados àqueles com EAo.

Da RMC pré-operatória para a RMC pós-operatória, houve estabilidade de FM focal (RT) e diminuição do valor absoluto de FM difusa (iECV) em toda a população do estudo. No caso da fração de FM difusa (ECV), houve aumento nos pacientes com EAo e estabilidade nos pacientes com IAo.

Houve correlação fraca (ECV global com RT) a moderada (iECV) entre a quantidade de FM difusa e a presença de FM focal (RT), no pré-operatório.

As correlações dos índices de massa do VE pré e pós-operatórios foram fracas com a presença de RT pré-operatório, moderadas com o ECV global com RT pré-operatório e fortes com o iECV pré-operatório.

Houve correlação moderada entre o iECV e a variação do índice de massa na RMC pós-operatória. Não foi observada correlação entre a presença de RT ou o ECV global com RT e a variação do índice de massa.

Houve correlações moderadas (ECV global com RT) a fortes (presença de RT e iECV) entre os valores de FM pré-operatórios e seus respectivos valores pós-operatórios.

Houve correlação fraca entre os valores de FM pré-operatória (presença de RT, ECV global com RT e iECV) e os valores de BNP pré-operatório; correlação fraca da presença de RT ou do ECV global com RT com as troponinas pré ou pós-operatória;

e correlação moderada entre o iECV e as troponinas pré e pós-operatória. Não houve correlação entre os valores de FM pré-operatória e de BNP pós-operatório.

## **REFERÊNCIAS**

---

## REFERÊNCIAS

1. Ikeda D. Diálogo sobre mães e filhos no século XXI. In: *Daisanbunmei*. Tóquio; 1999-2000.
2. Dweck MR, Joshi S, Murigu T, Gulati A, Alpendurada F, Jabbour A, Maceira A, Roussin I, Northridge DB, Kilner PJ, et al. Left ventricular remodeling and hypertrophy in patients with aortic stenosis: insights from cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:50. doi: 10.1186/1532-429X-14-50
3. Carabello BA. Aortic regurgitation. A lesion with similarities to both aortic stenosis and mitral regurgitation. *Circulation*. 1990;82:1051-1053. doi: 10.1161/01.cir.82.3.1051
4. Bekerredjian R, Grayburn PA. Valvular heart disease: aortic regurgitation. *Circulation*. 2005;112:125-134. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.488825
5. Heymans S, Schroen B, Vermeersch P, Milting H, Gao F, Kassner A, Gillijns H, Herijgers P, Flameng W, Carmeliet P, et al. Increased cardiac expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 is related to cardiac fibrosis and dysfunction in the chronic pressure-overloaded human heart. *Circulation*. 2005;112:1136-1144. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.516963
6. Opie LH. Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E, eds. *Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008:509 - 539.
7. Hasenfuss G, Mann DL. Pathophysiology of Heart Failure. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E, eds. *Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia: Elsevier; 2019:442 - 461.
8. Krayenbuehl HP, Hess OM, Monrad ES, Schneider J, Mall G, Turina M. Left ventricular myocardial structure in aortic valve disease before, intermediate, and late after aortic valve replacement. *Circulation*. 1989;79:744-755.
9. Olsen NT, Dimaano VL, Fritz-Hansen T, Sogaard P, Chakir K, Eskesen K, Steenbergen C, Kass DA, Abraham TP. Hypertrophy signaling pathways in experimental chronic aortic regurgitation. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013;6:852-860. doi: 10.1007/s12265-013-9503-y
10. Truter SL, Catanzaro DF, Supino PG, Gupta A, Carter J, Ene AR, Herrold EM, Dumlao TF, Beltran F, Borer JS. Fibronectin gene expression in aortic regurgitation: relative roles of mitogen-activated protein kinases. *Cardiology*. 2009;113:291-298. doi: 10.1159/000209256

11. Borer JS, Truter S, Herrold EM, Falcone DJ, Pena M, Carter JN, Dumlao TF, Lee JA, Supino PG. Myocardial fibrosis in chronic aortic regurgitation: molecular and cellular responses to volume overload. *Circulation*. 2002;105:1837-1842. doi: 10.1161/01.cir.0000014419.71706.85
12. Hein S, Arnon E, Kostin S, Schönburg M, Elsässer A, Polyakova V, Bauer EP, Klövekorn WP, Schaper J. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation*. 2003;107:984-991.
13. Villari B, Vassalli G, Monrad ES, Chiariello M, Turina M, Hess OM. Normalization of diastolic dysfunction in aortic stenosis late after valve replacement. *Circulation*. 1995;91:2353-2358.
14. Sara L, Szarf G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, de Oliveira AC, de Albuquerque AS, Rochitte CE, Nomura CH, Azevedo CF, et al. [II Guidelines on Cardiovascular Magnetic Resonance and Computed Tomography of the Brazilian Society of Cardiology and the Brazilian College of Radiology]. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103:1-86. doi: 10.5935/abc.2014S006
15. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;343:1445-1453. doi: 10.1056/NEJM200011163432003
16. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, Finn JP, Judd RM. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology*. 2001;218:215-223.
17. Moon JC, Reed E, Sheppard MN, Elkington AG, Ho SY, Burke M, Petrou M, Pennell DJ. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2260-2264. doi: 10.1016/j.jacc.2004.03.035
18. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Avila LF, Kalil-Filho R, Mady C, Meneghetti JC, Lima JA, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1553-1558. doi: 10.1016/j.jacc.2005.06.067
19. McCrohon JA, Moon JC, Prasad SK, McKenna WJ, Lorenz CH, Coats AJ, Pennell DJ. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2003;108:54-59. doi: 10.1161/01.CIR.0000078641.19365.4C
20. Nigri M, Rochitte CE, Tarasoutchi F, Grinberg M. Magnetic resonance imaging is image diagnosis in heart valve disease. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87:534-537.

21. Nigri M, Azevedo CF, Rochitte CE, Schraibman V, Tarasoutchi F, Pommerantzeff PM, Brandão CM, Sampaio RO, Parga JR, Avila LF, 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;157:361-368. doi: 10.1016/j.ahj.2008.09.012
22. Weidemann F, Herrmann S, Störk S, Niemann M, Frantz S, Lange V, Beer M, Gattenlöhner S, Voelker W, Ertl G, et al. Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Circulation*. 2009;120:577-584. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.847772
23. Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, Pomerantzeff PM, Spina GS, Sampaio RO, Tarasoutchi F, Grinberg M, Rochitte CE. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:278-287. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.074
24. Karlsson M, Nordell B. Phantom and in vivo study of the Look-Locker T1 mapping method. *Magn Reson Imaging*. 1999;17:1481-1488.
25. Henderson E, McKinnon G, Lee TY, Rutt BK. A fast 3D look-locker method for volumetric T1 mapping. *Magn Reson Imaging*. 1999;17:1163-1171.
26. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivananthan MU, Ridgway JP. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med*. 2004;52:141-146. doi: 10.1002/mrm.20110
27. Messroghli DR, Greiser A, Fröhlich M, Dietz R, Schulz-Menger J. Optimization and validation of a fully-integrated pulse sequence for modified look-locker inversion-recovery (MOLLI) T1 mapping of the heart. *J Magn Reson Imaging*. 2007;26:1081-1086. doi: 10.1002/jmri.21119
28. Piechnik SK, Ferreira VM, Dall'Armellina E, Cochlin LE, Greiser A, Neubauer S, Robson MD. Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI) for clinical myocardial T1-mapping at 1.5 and 3 T within a 9 heartbeat breathhold. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12:69. doi: 10.1186/1532-429X-12-69
29. Flett AS, Hayward MP, Ashworth MT, Hansen MS, Taylor AM, Elliott PM, McGregor C, Moon JC. Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: preliminary validation in humans. *Circulation*. 2010;122:138-144. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.930636
30. Wong TC, Piehler K, Meier CG, Testa SM, Klock AM, Aneizi AA, Shakesprere J, Kellman P, Shroff SG, Schwartzman DS, et al. Association between extracellular matrix expansion quantified by cardiovascular magnetic resonance



- 
- and short-term mortality. *Circulation*. 2012;126:1206-1216. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.089409
31. Podlesnikar T, Delgado V, Bax JJ. Cardiovascular magnetic resonance imaging to assess myocardial fibrosis in valvular heart disease. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34:97-112. doi: 10.1007/s10554-017-1195-y
  32. Messroghli DR, Niendorf T, Schulz-Menger J, Dietz R, Friedrich MG. T1 mapping in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2003;5:353-359.
  33. Messroghli DR, Walters K, Plein S, Sparrow P, Friedrich MG, Ridgway JP, Sivananthan MU. Myocardial T1 mapping: application to patients with acute and chronic myocardial infarction. *Magn Reson Med*. 2007;58:34-40. doi: 10.1002/mrm.21272
  34. Iles L, Pfluger H, Phrommintikul A, Cherayath J, Aksit P, Gupta SN, Kaye DM, Taylor AJ. Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1574-1580. doi: 10.1016/j.jacc.2008.06.049
  35. Jellis C, Wright J, Kennedy D, Sacre J, Jenkins C, Haluska B, Martin J, Fenwick J, Marwick TH. Association of imaging markers of myocardial fibrosis with metabolic and functional disturbances in early diabetic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4:693-702. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.111.963587
  36. Ng AC, Auger D, Delgado V, van Elderen SG, Bertini M, Siebelink HM, van der Geest RJ, Bonetti C, van der Velde ET, de Roos A, et al. Association between diffuse myocardial fibrosis by cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping and subclinical myocardial dysfunction in diabetic patients: a pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5:51-59. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.111.965608
  37. Bull S, White SK, Piechnik SK, Flett AS, Ferreira VM, Loudon M, Francis JM, Karamitsos TD, Prendergast BD, Robson MD, et al. Human non-contrast T1 values and correlation with histology in diffuse fibrosis. *Heart*. 2013;99:932-937. doi: 10.1136/heartjnl-2012-303052
  38. Flett AS, Sado DM, Quarta G, Mirabel M, Pellerin D, Herrey AS, Hausenloy DJ, Ariti C, Yap J, Kolvekar S, et al. Diffuse myocardial fibrosis in severe aortic stenosis: an equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13:819-826. doi: 10.1093/ehjci/jes102
  39. Chin CWL, Everett RJ, Kwiecinski J, Vesey AT, Yeung E, Esson G, Jenkins W, Koo M, Mirsadraee S, White AC, et al. Myocardial Fibrosis and Cardiac Decompensation in Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:1320-1333. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.10.007

- 
40. Treibel TA, Kozor R, Schofield R, Benedetti G, Fontana M, Bhuvana AN, Sheikh A, López B, González A, Manisty C, et al. Reverse Myocardial Remodeling Following Valve Replacement in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:860-871. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.035
  41. Treibel TA, López B, González A, Menacho K, Schofield RS, Ravassa S, Fontana M, White SK, DiSalvo C, Roberts N, et al. Reappraising myocardial fibrosis in severe aortic stenosis: an invasive and non-invasive study in 133 patients. *Eur Heart J*. 2018;39:699-709. doi: 10.1093/eurheartj/ehx353
  42. Everett RJ, Treibel TA, Fukui M, Lee H, Rigolli M, Singh A, Bijsterveld P, Tastet L, Musa TA, Dobson L, et al. Extracellular Myocardial Volume in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:304-316. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.032
  43. Sparrow P, Messroghli DR, Reid S, Ridgway JP, Bainbridge G, Sivananthan MU. Myocardial T1 mapping for detection of left ventricular myocardial fibrosis in chronic aortic regurgitation: pilot study. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187:W630-635. doi: 10.2214/AJR.05.1264
  44. de Meester de Ravenstein C, Bouzin C, Lazam S, Boulif J, Amzulescu M, Melchior J, Pasquet A, Vancraeynest D, Pouleur AC, Vanoverschelde JL, et al. Histological Validation of measurement of diffuse interstitial myocardial fibrosis by myocardial extravascular volume fraction from Modified Look-Locker imaging (MOLLI) T1 mapping at 3 T. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17:48. doi: 10.1186/s12968-015-0150-0
  45. Senapati A, Malahfji M, Debs D, Yang EY, Nguyen DT, Graviss EA, Shah DJ. Regional Replacement and Diffuse Interstitial Fibrosis in Aortic Regurgitation: Prognostic Implications From Cardiac Magnetic Resonance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14:2170-2182. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.04.028
  46. Everett RJ, Tastet L, Clavel MA, Chin CWL, Capoulade R, Vassiliou VS, Kwiecinski J, Gomez M, van Beek EJ, White AC, et al. Progression of Hypertrophy and Myocardial Fibrosis in Aortic Stenosis: A Multicenter Cardiac Magnetic Resonance Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11:e007451. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.007451
  47. Shahian DM, Fernandez FG, Badhwar V. The Society of Thoracic Surgeons National Database at 30: Honoring Our Heritage, Celebrating the Present, Evolving for the Future. *Ann Thorac Surg*. 2019;107:1259-1266. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.02.002
  48. Mehta RH, Bruckman D, Das S, Tsai T, Russman P, Karavite D, Monaghan H, Sonnad S, Shea MJ, Eagle KA, et al. Implications of increased left ventricular mass index on in-hospital outcomes in patients undergoing aortic valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122:919-928. doi: 10.1067/mtc.2001.116558

- 
49. Fuster RG, Argudo JA, Albarova OG, Sos FH, López SC, Sorlí MJ, Codoñer MB, Miñano JA. Left ventricular mass index in aortic valve surgery: a new index for early valve replacement? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;23:696-702.
  50. Gaudino M, Alessandrini F, Glieca F, Luciani N, Cellini C, Pragliola C, Morelli M, Canosa C, Nasso G, Possati G. Survival after aortic valve replacement for aortic stenosis: does left ventricular mass regression have a clinical correlate? *Eur Heart J.* 2005;26:51-57. doi: 10.1093/eurheartj/ehi012
  51. Tarasoutchi F, Montera MW, Grinberg M, Piñeiro DJ, Sánchez CRM, Barbosa MdM, Barbosa GV, Bacelar AC, Lopes ASdSA, Fernandes JRC, et al. Diretriz Brasileira de Valvopatias - SBC 2011 / I Diretriz Interamericana de Valvopatias - SIAC 2011. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97:1-67.
  52. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129:e521-643. doi: 10.1161/CIR.0000000000000031
  53. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31-41.
  54. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, Piechnik SK, Robson MD, Ugander M, Gatehouse PD, Arai AE, Friedrich MG, Neubauer S, et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15:92. doi: 10.1186/1532-429X-15-92
  55. Messroghli DR, Plein S, Higgins DM, Walters K, Jones TR, Ridgway JP, Sivananthan MU. Human myocardium: single-breath-hold MR T1 mapping with high spatial resolution--reproducibility study. *Radiology.* 2006;238:1004-1012. doi: 10.1148/radiol.2382041903
  56. Pruessmann KP, Weiger M, Scheidegger MB, Boesiger P. SENSE: sensitivity encoding for fast MRI. *Magn Reson Med.* 1999;42:952-962.
  57. Kellman P, Hansen MS. T1-mapping in the heart: accuracy and precision. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014;16:2. doi: 10.1186/1532-429X-16-2
  58. Rosa VEE, Ribeiro HB, Sampaio RO, Morais TC, Rosa MEE, Pires LJT, Vieira MLC, Mathias W, Rochitte CE, de Santis ASAL, et al. Myocardial Fibrosis in Classical Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2019;12:e008353. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.118.008353
  59. Kanagala P, Cheng ASH, Singh A, Khan JN, Gulsin GS, Patel P, Gupta P, Arnold JR, Squire IB, Ng LL, et al. Relationship Between Focal and Diffuse Fibrosis

- Assessed by CMR and Clinical Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:2291-2301. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.11.031
60. Guglielmo M, Rovera C, Rabbat MG, Pontone G. The Role of Cardiac Magnetic Resonance in Aortic Stenosis and Regurgitation. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9. doi: 10.3390/jcdd9040108
61. Bohbot Y, Renard C, Manrique A, Levy F, Maréchaux S, Gerber BL, Tribouilloy C. Usefulness of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;13:e010356. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.119.010356
62. 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. doi: 10.1186/1532-429X-13-25
63. Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. *Anesth Analg*. 2018;126:1763-1768. doi: 10.1213/ANE.0000000000002864
64. Bonow RO, Leon MB, Doshi D, Moat N. Management strategies and future challenges for aortic valve disease. *Lancet*. 2016;387:1312-1323. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00586-9
65. Oldershaw PJ, Brooksby IA, Davies MJ, Coltart DJ, Jenkins BS, Webb-Peploe MM. Correlations of fibrosis in endomyocardial biopsies from patients with aortic valve disease. *Br Heart J*. 1980;44:609-611. doi: 10.1136/hrt.44.6.609
66. Elias N, Tarasoutchi F, Spina GS, Sampaio RO, Pomerantzeff PM, Laurindo FR, Grinberg M. Myocardial fibrosis and ventricular remodeling in severe chronic aortic regurgitation. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92:63-67. doi: 10.1590/s0066-782x2009000100010
67. Taniguchi K, Kawamaoto T, Kuki S, Masai T, Mitsuno M, Nakano S, Kawashima Y, Matsuda H. Left ventricular myocardial remodeling and contractile state in chronic aortic regurgitation. *Clin Cardiol*. 2000;23:608-614. doi: 10.1002/clc.4960230812
68. Schulz O, Rudolph A, Scheiner S, Mut H, Schulz-Menger J, Berghoefter G, Bensch R, Kraemer J, Schimke I. Influence of acute and chronic myocardial loading conditions, function, structural changes and extracardiac factors on NT-proBNP in asymptomatic patients with preserved ejection fraction. *Clin Res Cardiol*. 2011;100:57-65. doi: 10.1007/s00392-010-0210-2
69. Hess OM, Ritter M, Schneider J, Grimm J, Turina M, Krayenbuehl HP. Diastolic stiffness and myocardial structure in aortic valve disease before and after valve replacement. *Circulation*. 1984;69:855-865. doi: 10.1161/01.cir.69.5.855

70. White M, Baral R, Ryding A, Tsampasian V, Ravindrarajah T, Garg P, Koskinas KC, Clark A, Vassiliou VS. Biomarkers Associated with Mortality in Aortic Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Sci (Basel)*. 2021;9. doi: 10.3390/medsci9020029
71. Onishi H, Naganuma T, Izumo M, Ouchi T, Yuki H, Mitomo S, Nakamura S. Prognostic relevance of B-type natriuretic peptide in patients with moderate mixed aortic valve disease. *ESC Heart Fail*. 2022. doi: 10.1002/ehf2.13946
72. Sharma V, Stewart RA, Lee M, Gabriel R, Van Pelt N, Newby DE, Kerr AJ. Plasma brain natriuretic peptide concentrations in patients with valvular heart disease. *Open Heart*. 2016;3:e000184. doi: 10.1136/openhrt-2014-000184
73. Duchnowski P, Hryniewiecki T, Kuśmierczyk M, Szymański P. The usefulness of selected biomarkers in aortic regurgitation. *Cardiol J*. 2019;26:477-482. doi: 10.5603/CJ.a2018.0108

## **APÊNDICES**

---

## APÊNDICES

### APÊNDICE A – Manuscrito submetido ao *Journal of the American College of Cardiology (JACC)* para publicação

**Title: Postoperative myocardial fibrosis assessment in aortic valvular heart diseases – A cardiovascular magnetic resonance study**

**Brief title: Aortic valvulopathies postoperative myocardial fibrosis**

Lucas T Pires, MD<sup>a</sup>, Vitor E E Rosa, MD, PhD<sup>a</sup>, Thamara C Morais, MD<sup>a</sup>, Juliana H S M Bello, MD<sup>b</sup>, Joao R C Fernandes, MD<sup>a</sup>, Antonio de Santis, MD<sup>a</sup>, Mariana P Lopes, MD<sup>a</sup>, Paulo S Gutierrez, MD, PhD<sup>a</sup>, Carlos C Rochitte, MD, PhD<sup>a</sup>, Cesar H Nomura, MD, PhD<sup>a</sup>, Pablo M A Pomerantzeff, MD, PhD<sup>a</sup>, Roney O Sampaio, MD, PhD<sup>a</sup>, Flávio Tarasoutchi, MD, PhD<sup>a</sup>

Total word count: 4997.

a - Instituto do Coracao, Hospital das Clinicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, BR

b - Hospital do Coracao, Sao Paulo, SP, BR

Emails:

lucasjtp@hotmail.com, vitoremer@yahoo.com.br, thamaracmorais@gmail.com, jujuhsm@gmail.com, jrfernandes@hotmail.com, antonio.santis@einstein.br, mari.pezzutelopes@gmail.com, paulo.gutierrez@incor.usp.br, rochitte@gmail.com, cesar.nomura@incor.usp.br, mariana.nascimento@incor.usp.br, sampaioroney@yahoo.com.br, tarasout@uol.com.br

Grant: 2015/01269-9, Sao Paulo Research Foundation (FAPESP)

Relationship with industry: The authors have nothing to disclose.

Address for correspondence:

Lucas Tachotti Pires

Valvular Heart Disease Unit. Heart Institute. University of Sao Paulo Medical School. 44, Dr. Eneas de Carvalho Aguiar Av. 05403-900. Sao Paulo – SP. Brazil.

Phone: +55 (11) 2661-5056

Email: lucasjtp@hotmail.com

**Tweet:** In this study, we compared postoperative diffuse myocardial fibrosis changes on magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valvular heart disease. The similarities and differences between aortic regurgitation and stenosis were analyzed. #JACC #cvVHD #CMR

**Acknowledgments:** The authors would like to thank Rute Ribeiro and Monica Udo for their valuable support during all phases of this study.

## Abstract

**Background:** Left ventricular remodeling occurs during the chronic course of aortic regurgitation (AR) and aortic stenosis (AS), leading to myocardial hypertrophy and fibrosis. Over the last decade, several studies have shown that extracellular volume fraction (ECV) and indexed extracellular volume (iECV) are important surrogate markers of diffuse myocardial fibrosis (MF). Postoperative data on these cardiovascular magnetic resonance (CMR) extracellular expansion parameters for either AS or AR are scarce.

**Objectives:** This study aimed to demonstrate the postoperative changes that occur in diffuse MF in patients with AR and AS.

**Methods:** Patients with severe AR or AS and indications for surgery were prospectively enrolled. Those with obstructive coronary disease or insulin-dependent diabetes were excluded from this study. Patients underwent pre- and post-operative CMR, and ECV and iECV were quantified.

**Results:** Data from 32 patients with AR and 67 patients with AS were analyzed. Preoperative iECV and ECV were greater in the AR group (iECV: 30mL/m<sup>2</sup> vs. 22mL/m<sup>2</sup>, p=0.001; ECV: 28.4% vs. 27.2%, p=0.048). iECV decreased after surgery in both groups (AR: 30–26.5mL/m<sup>2</sup>, AS: 22–18.2mL/m<sup>2</sup>, both p<0.001); it was still greater in the AR group (AR: 26.5mL/m<sup>2</sup> vs. AS: 18.2mL/m<sup>2</sup>, p<0.001). Postoperative ECV remained stable in the AR group (preoperative 28.4% vs. postoperative 29.9%; p=0.617) and increased in the AS group (preoperative 27.2% vs. postoperative 28.6%; p=0.033).

**Conclusions:** In contrast to patients with AS, those with AR develop postoperative iECV regression with stable ECV, suggesting a balanced reduction in both intracellular and extracellular myocardial components after surgery.

## Condensed abstract

Aortic regurgitation (AR) and aortic stenosis (AS) lead to myocardial fibrosis (MF). Postoperative diffuse MF resonance data are scarce for AS and missing for AR. Postoperative changes were analyzed in 32 and 67 prospectively included patients with AR and AS, respectively. Patients with AR had greater preoperative iECV and ECV. After surgery, iECV decreased in both groups. ECV was stable in the AR group and increased in the AS group. iECV remained greater in the AR group. Patients with AR developed iECV regression and ECV stability, suggesting a balanced reduction in both intracellular and extracellular components after surgery.

**Keywords:** Aortic valve insufficiency; aortic valve stenosis; magnetic resonance imaging; fibrosis; heart valve diseases; myocardium



## APÊNDICE B – Trabalhos do Congresso da *American Heart Association* (2020)

HEART FAILURE AND CARDIOMYOPATHIES

SESSION TITLE: VALVULAR HEART DISEASE: AORTIC STENOSIS

### Abstract 16762: Post-Operative Prognostic Prediction of Different Myocardial Fibrosis Measures in Severe Aortic Valvular Heart Disease

Lucas J Pires, Vitor E Rosa, THAMARA C MORAIS, Antonio S de Santis, Joao Ricardo C Fernandes, berta p boer, eduardo rossi, Paulo d Lavitola, Carlos E Rochitte, Cesar H Nomura, Pablo M Pomerantzeff and Flavio Tarasoutchi

Originally published 12 Nov 2020 | [https://doi.org/10.1161/circ.142.suppl\\_3.16762](https://doi.org/10.1161/circ.142.suppl_3.16762) | Circulation. 2020;142:A16762

#### Abstract

**Introduction:** Aortic stenosis (AS) and aortic regurgitation (AR) patients develop myocardial remodeling characterized by hypertrophia and fibrosis. Cardiac magnetic resonance (CMR) imaging can detect the presence of replacement myocardial fibrosis, by using late gadolinium enhancement (LGE), and diffuse myocardial fibrosis, by using extracellular volume (ECV) based measures (relative - ECV fraction - and absolute - indexed ECV) calculated from T1 mapping. There are only few studies with AS patients and scarce data with AR patients showing an association between fibrosis and post-operative clinical outcomes.

**Hypothesis:** There is an association between preoperative myocardial fibrosis measures and post-operative clinical outcomes in severe aortic valvular heart disease (VHD) patients submitted to surgical intervention.

**Methods:** Patients with isolated severe AS or AR were prospectively recruited to be submitted to CMR before indicated surgery, including LGE and ECV measures quantifications. All patients were submitted to conventional surgery and were followed during post-operative period.

**Results:** The study population included 99 patients, 67 with AS and 32 with AR. After a median post-operative follow up of 12.3 (3.2-24.4) months, the presence of LGE areas, found in 32 patients (32.3%), independently predicted post-operative combined events (global mortality or STS morbidity events or persistent NYHA functional class III-IV) during follow up in univariate and multivariate Cox regression analyses (HR 3.96, 95%CI 1.76-8.91,  $p < 0.01$ ). Kaplan-Meier curve is presented in Figure 1. ECV fraction (HR 1.02, 95%CI 0.96-1.09,  $p = 0.55$ ) or indexed ECV (HR 1.00, 95%CI 0.97-1.03,  $p = 0.86$ ) did not predict post-operative combined events.

**Conclusions:** Presence of replacement myocardial fibrosis, but not diffuse myocardial fibrosis, in preoperative CMR predicts post-operative combined clinical events in severe VHD patients submitted to surgery.

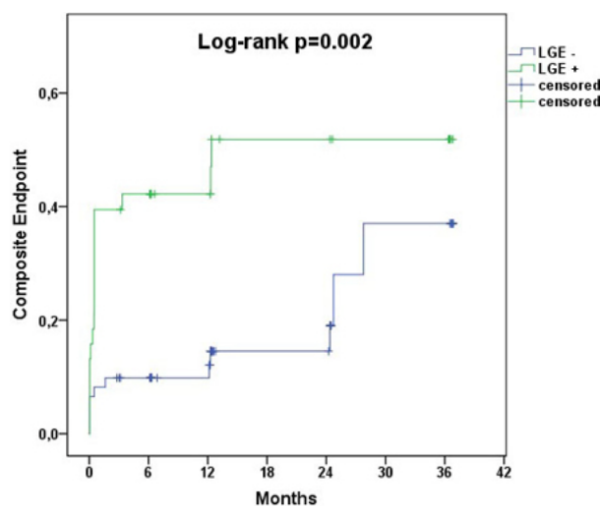


Figure 1 – Kaplan-Meier curve of composite endpoints  
LGE – late gadolinium enhancement

## HEART FAILURE AND CARDIOMYOPATHIES

## SESSION TITLE: VALVULAR HEART DISEASE: AORTIC STENOSIS

**Abstract 16921: Relationship Between Biomarkers and Different Types of Myocardial Fibrosis in Severe Aortic Valvular Heart Disease**

Lucas J Pires, Vítor E Rosa, THAMARA C MORAIS, Antonio S de Santis, Joao Ricardo C Fernandes, berta p boer, eduardo rossi, Paulo d Lavitola, Carlos E Rochitte, Cesar H Nomura, Pablo M Pomerantzeff and Flavio Tarasoutchi

Originally published 12 Nov 2020 | [https://doi.org/10.1161/circ.142.suppl\\_3.16921](https://doi.org/10.1161/circ.142.suppl_3.16921) | Circulation. 2020;142:A16921

**Abstract**

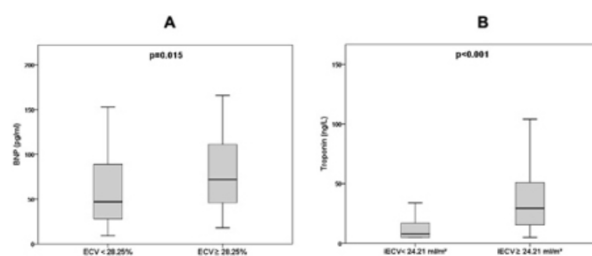
**Introduction:** Aortic stenosis (AS) and aortic regurgitation (AR) patients develop both myocardial hypertrophy and fibrosis. B-type natriuretic peptide (BNP) and troponin are biomarkers whose value in aortic valvular heart disease (VHD) remains controversial. Cardiac magnetic resonance (CMR) imaging can detect replacement myocardial fibrosis (MF) by using late gadolinium enhancement (LGE), and diffuse MF by using extracellular volume (ECV) based measures (relative - ECV fraction - and absolute - indexed ECV) calculated from T1 mapping. Data evaluating the relationship of these biomarkers with both types of MF are scarce in AS, and are missing in AR patients.

**Hypothesis:** There is an association between preoperative BNP and troponin and preoperative MF measures in severe aortic VHD patients.

**Methods:** Patients with isolated severe AS or AR were prospectively recruited to be submitted to CMR before surgery, including LGE and ECV measures quantifications. They also collected blood samples for quantification of BNP and high sensitivity T troponin. The relationship between biomarkers and MF parameters was evaluated using linear regression and nonparametric conventional tests.

**Results:** The study population included 99 patients, 67 with AS and 32 with AR. BNP median was 63 (39-103) pg/mL and troponin median was 17 (5-34) ng/L, no difference between AS and AR ( $p=0.31$  and  $p=0.88$ , respectively). BNP and troponin were associated with presence of LGE. BNP median was 47 (32-87) pg/mL without LGE vs. 87 (47-190) pg/mL with LGE ( $p=0.002$ ). Troponin median was 13 (5-25) ng/L without LGE vs. 30 (10-71) ng/L with LGE ( $p=0.001$ ). Regarding ECV measures, patients with ECV fraction higher than 28.25% had higher BNP levels ( $p<0.001$ ) and patients with indexed ECV higher than 24.21 mL/m<sup>2</sup> had higher troponin levels ( $p=0.015$ ) (Figure 1).

**Conclusions:** BNP and troponin are associated with quantity of MF in patients with severe aortic VHD with indication of intervention.



**Figure 1 – Relationship between biomarkers and diffuse myocardial fibrosis**

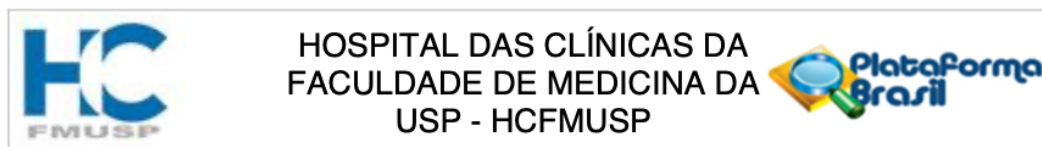
BNP – B-type natriuretic peptide  
iECV – indexed extracellular volume  
ECV – extracellular volume

**ANEXOS**

---

## ANEXOS

## ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP HCFMUSP



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Diagnóstico de Fibrose Miocárdica através da Ressonância Magnética (Mapa T1) e da Quantificação Histopatológica em Pacientes com Valvopatia Aórtica Importante submetidos a Tratamento Cirúrgico Convencional e seu Impacto no Prognóstico

**Pesquisador:** Flavio Tarasoutchi

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 41134915.4.0000.0068

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

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

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 982.296

**Data da Relatoria:** 10/02/2015

**Apresentação do Projeto:**

Estudo observacional da contribuição da RM cardiovascular, pelo método mapa T1, na avaliação da fibrose miocárdica difusa dos pacientes com estenose aórtica ou insuficiência aórtica, com indicação cirúrgica, correlacionada à análise histopatológica. Será também estimado o valor prognóstico do método RMC mapa T1 mediante o acompanhamento dos pacientes por 5 anos no pós-operatório, sendo então avaliada a correlação entre a quantificação pré-operatória da fibrose miocárdica difusa e a mortalidade geral. Serão avaliados 100 pacientes.

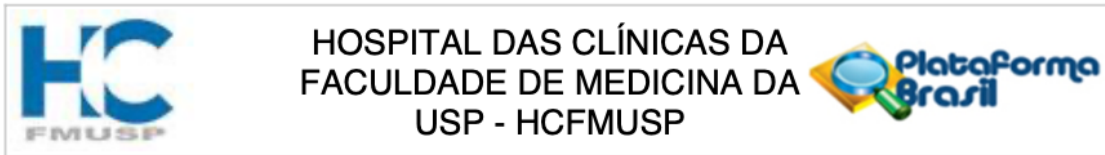
**Objetivo da Pesquisa:**

O objetivo primário desta pesquisa é estimar o valor prognóstico da quantificação pré-operatória de fibrose miocárdica difusa avaliada pelo mapa T1 de RMC em pacientes com valvopatia aórtica importante com indicação de tratamento cirúrgico.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os riscos associados ao uso de contraste paramagnético (gadólíneo), estimados em 0,01% (incomum). Os demais procedimentos, em particular a biópsia cardíaca a ser realizada no decorrer do ato cirúrgico, não incorrem em aumento do risco significativo para os pacientes. Os benefícios

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



Continuação do Parecer: 982.296

superam com vantagens os riscos inerentes ao protocolo em análise.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa pertinente e de valor científico elevado elaborada de modo claro, objetivo e completo, com fundamentação científica adequada. Redação primorosa, elencando as justificativas e objetivos do projeto, o desenho e metodologias, com referência aos critérios de participação e identificação dos riscos e possíveis benefícios aos sujeitos.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

TCLE elaborado de modo adequado às normas vigentes.

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

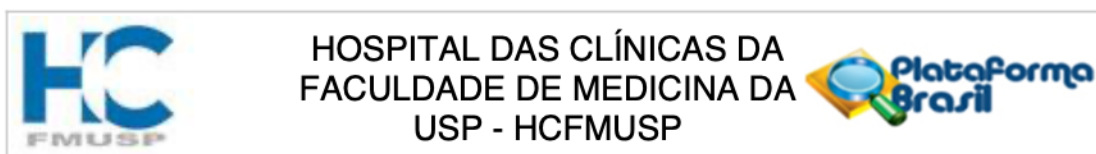
Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas 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.

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

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

**UF:** SP **Município:** SAO PAULO

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



Continuação do Parecer: 982.296

SAO PAULO, 12 de Março de 2015

---

**Assinado por:**  
**ALFREDO JOSE MANSUR**  
**(Coordenador)**

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

**ANEXO B – 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: .....  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : .M  F   
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....  
ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....  
BAIRRO: ..... CIDADE .....  
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....).....

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

**DADOS SOBRE A PESQUISA**

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Diagnóstico de Fibrose Miocárdica através da Ressonância Magnética (Mapa T1) e da Quantificação Histopatológica em Pacientes com Valvopatia Aórtica Importante submetidos a Tratamento Cirúrgico Convencional e seu Impacto no Prognóstico

PESQUISADOR EXECUTANTE: Lucas José Tachotti Pires  
CARGO/FUNÇÃO: Médico Pesquisador INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 116073

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Prof. Dr. Flávio Tarasoutchi  
CARGO/FUNÇÃO: Diretor INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 38974

UNIDADE DO HCFMUSP: Unidade Clínica de Valvopatias – Instituto do Coração - HCFMUSP

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO X                      RISCO MÉDIO   
RISCO BAIXO                       RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 8 anos

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável \_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_

---

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

1 – As informações presentes neste documento estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que tem o objetivo de avaliar a utilidade da ressonância magnética para medir as cicatrizes do músculo do coração causadas pela doença de sua válvula cardíaca. Este exame poderá trazer, assim, dados adicionais capazes de ajudar no acompanhamento dos pacientes que têm a sua doença.

2 – Para este objetivo, serão realizados:

- dois exames de ressonância magnética, um antes da cirurgia e outro entre seis e nove meses após a cirurgia, para avaliar a estrutura do coração;
- amostras de sangue para avaliar a possibilidade de anemia ou alterações na função dos rins, que podem influenciar nos resultados da ressonância, e exames que mostram sofrimento do músculo cardíaco chamados troponina e BNP, para avaliar as consequências da doença de sua válvula cardíaca no coração;
- na cirurgia, será realizada uma pequena biópsia do músculo cardíaco, sem interferir nem no tempo nem nos resultados da sua cirurgia, com o objetivo de avaliar se os resultados da ressonância são ou não semelhantes aos da biópsia.

3 – Os demais procedimentos de rotina (coleta de exames de sangue, realização de radiografias de tórax, ecocardiografias, etc) não serão influenciados por este estudo, sendo ou não realizados conforme a necessidade e avaliação de seu médico.

4 – As visitas ao hospital para os exames de ressonância magnética terão duração de cerca de 6 horas, sendo a coleta de exames laboratoriais o primeiro procedimento a ser realizado na data. Em seguida, será realizada a ressonância magnética, na qual será necessário o(a) senhor(a) permanecer entre uma e duas horas no aparelho do exame, com necessidade de algumas interrupções nas respirações, e na qual será administrado na veia um contraste sem iodo chamado gadolínio. Os riscos de efeitos colaterais graves com uso do gadolínio são muito baixos (< 0,01%). Efeitos colaterais leves como dores de cabeça, enjôo e alteração do paladar são transitórios e ocorrem em menos de 4% dos pacientes. Com relação à biópsia, esta também não irá acarretar em risco de complicações além daquele já usualmente envolvido na sua cirurgia.

5 – Este estudo testa a possibilidade de que a ressonância magnética, com um novo método, possa no futuro ser utilizada para ajudar a classificar melhor a gravidade dos pacientes e levar a cuidados adicionais no acompanhamento dos mesmos. Apenas ao final do estudo será possível avaliar os reais benefícios deste novo método de avaliação.

6 – Uma vez que os medicamentos e intervenções habitualmente indicados não serão alterados pelo presente estudo, todos os cuidados no seu tratamento serão tomados com o mesmo zelo e atenção que receberão os outros pacientes não envolvidos no estudo.

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, o(a) senhor(a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de suas dúvidas. O principal investigador é Lucas José Tachotti Pires, que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Unidade Clínica de Valvopatias (andar AB), Telefone (11) 2661-5056. Se o(a) senhor(a) 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: [marcia.carvalho@hc.fm.usp.br](mailto:marcia.carvalho@hc.fm.usp.br).

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável\_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador\_\_\_\_\_





---

**ANEXO C – Questionários das Visitas de Avaliação Clínica**
**Diagnóstico de Fibrose Miocárdica através da Ressonância Magnética (Mapa T1) e da Quantificação Histopatológica em Pacientes com Valvopatia Aórtica Importante submetidos a Tratamento Cirúrgico Convencional e seu Impacto no Prognóstico**
Questionário de Avaliação – Visita 1

Paciente: \_\_\_\_\_

Número protocolo: \_\_\_\_\_

Prontuário: \_\_\_\_\_

 Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Data de nascto: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Idade (anos): \_\_\_\_\_

Termo de Consentimento: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Data/Ass.: \_\_\_\_\_

Consulta: ( ) Inicial

Valvopatia principal ( ) EAo importante ( ) IAo importante

 Valvopatia associada ( ) EAo ( ) Discreta ( ) Moderada ( ) Importante  
 ( ) IAo ( ) Discreta ( ) Moderada. ( ) Importante  
 ( ) EMI ( ) Discreta ( ) Moderada ( ) Importante  
 ( ) IMi ( ) Discreta ( ) Moderada ( ) Importante  
 ( ) Tric ( ) ( ) Discreta ( ) Moderada ( ) Importante  
 ( ) Pulm ( ) ( ) Discreta ( ) Moderada ( ) Importante

Critérios de exclusão ( ) DAC conhecida, com lesões &gt; 50%

( ) DM Ano início: \_\_\_\_\_ ( ) Uso de insulina

( ) IRC ClCr estimado (CKD-EPI/CG): \_\_\_\_\_

( ) Claustrofobia

( ) Instabilidade hemodinâmica

( ) FA ( ) Outra arritmia. Qual? \_\_\_\_\_

( ) MP / CDI

Outros diagnósticos: ( ) HAS Ano início: \_\_\_\_\_

( ) Outro. Qual? \_\_\_\_\_

Medicações em uso: ( ) IECA Qual?: \_\_\_\_\_  
 ( ) BRA Qual?: \_\_\_\_\_  
 ( ) Outro vasodilatador Qual?: \_\_\_\_\_  
 ( ) Bbloq Qual?: \_\_\_\_\_  
 ( ) Diurético Qual?: \_\_\_\_\_  
 ( ) Anticoagulante Qual?: \_\_\_\_\_  
 ( ) AAS  
 ( ) Digital

Sintomas ( ) Cansaço / Dispneia CF NYHA (I/II/III/IV): ( )  
 ( ) Dor torácica CCS (I/II/III/IV): ( )  
 ( ) Síncope  
 ( ) Palpitações  
 ( ) Edema MMII  
 ( ) Outros. Quais? \_\_\_\_\_

Sinais FC: \_\_\_\_\_ bpm PA: \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_ mmHg  
 ( ) Estase jugular ( ) Refluxo hepatojugular  
 ( ) Estertores pulmonares Altura: ( ) < ½ HT ( ) > ½ HT  
 ( ) Hepatomegalia  
 ( ) Ascite  
 ( ) Edema MMII  
 Ausculta cardíaca: \_\_\_\_\_  
 ( ) Pulso normal ( ) Pulso parvus et tardus  
 ( ) Pulso martelo d'água ( ) Outro pulso? \_\_\_\_\_  
 ( ) Outros. Quais? \_\_\_\_\_

Eco pré-op: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
 Ao \_\_\_\_ / AE \_\_\_\_ / VD \_\_\_\_ / S \_\_\_\_ / Pp \_\_\_\_  
 VE \_\_\_\_ x \_\_\_\_ / FEVE \_\_\_\_ (Método: \_\_\_\_\_)  
 Volumes VE: Sistólico \_\_\_\_ / Diastólico \_\_\_\_  
 Alt. segmentar: ( ) Não ( ) Sim. Qual? \_\_\_\_\_  
 Alt. diastólica: ( ) Não ( ) Sim. Grau? (I/II/III/IV) \_\_\_\_  
 Valva Ao: \_\_\_\_\_  
 Valva Mi: \_\_\_\_\_  
 Valva Tric: \_\_\_\_\_  
 Valva Pulm: \_\_\_\_\_  
 PSAP: \_\_\_\_\_ mmHg Pericárdio: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Assinatura pesquisador: \_\_\_\_\_

**Diagnóstico de Fibrose Miocárdica através da Ressonância Magnética (Mapa T1) e da Quantificação Histopatológica em Pacientes com Valvopatia Aórtica Importante submetidos a Tratamento Cirúrgico Convencional e seu Impacto no Prognóstico**

Questionário de Avaliação – Visita 2 - pré cirurgia

Paciente: \_\_\_\_\_

Número protocolo: \_\_\_\_\_

Prontuário: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Consulta: ( ) Pré-cirurgia

Valvopatia principal ( ) EAo importante ( ) IAo importante

Medicações em uso: ( ) IECA Qual?: \_\_\_\_\_  
 ( ) BRA Qual?: \_\_\_\_\_  
 ( ) Outro vasodilatador Qual?: \_\_\_\_\_  
 ( ) Bbloq Qual?: \_\_\_\_\_  
 ( ) Diurético Qual?: \_\_\_\_\_  
 ( ) Anticoagulante Qual?: \_\_\_\_\_  
 ( ) AAS  
 ( ) Digital

Sintomas ( ) Cansaço / Dispneia CF NYHA (I/II/III/IV): ( )  
 ( ) Dor torácica CCS (I/II/III/IV): ( )  
 ( ) Síncope  
 ( ) Palpitações  
 ( ) Edema MMII  
 ( ) Outros. Quais? \_\_\_\_\_

Sinais FC: \_\_\_\_\_ bpm PA: \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_ mmHg  
 ( ) Estase jugular ( ) Refluxo hepatojugular  
 ( ) Estertores pulmonares Altura: ( ) < ½ HT ( ) > ½ HT  
 ( ) Hepatomegalia  
 ( ) Ascite  
 ( ) Edema MMII  
 Ausculta cardíaca: \_\_\_\_\_  
 ( ) Pulso normal ( ) Pulso parvus et tardus  
 ( ) Pulso martelo d'água ( ) Outro pulso? \_\_\_\_\_  
 ( ) Outros. Quais? \_\_\_\_\_

RMC pré-op: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Ao \_\_\_ / AE \_\_\_ / Vol. ind AE \_\_\_ / S \_\_\_ / P \_\_\_

VE \_\_\_ x \_\_\_ / FEVE \_\_\_\_\_

Volumes VE: Sistólico \_\_\_\_\_ / Diastólico \_\_\_\_\_

Alt. segmentar: ( ) Não ( ) Sim. Qual? \_\_\_\_\_

Alt. diastólica: ( ) Não ( ) Sim. Grau? (I/II/III/IV) \_\_\_\_\_

VD \_\_\_ x \_\_\_ / FEVD \_\_\_\_\_

Volumes VD: Sistólico \_\_\_\_\_ / Diastólico \_\_\_\_\_

Valva Ao: \_\_\_\_\_

Valva Mi: \_\_\_\_\_

Valva Tric: \_\_\_\_\_

Valva Pulm: \_\_\_\_\_

PSAP: \_\_\_\_\_ mmHg Pericárdio: \_\_\_\_\_

Fibrose realce tardio? ( ) Não ( ) Sim

Quantidade: \_\_\_\_\_

Fibrose Mapa T1? ( ) Não ( ) Sim

Quantidade: \_\_\_\_\_

Laboratório pré-op:

Hb (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_): \_\_\_\_\_

Cr (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_): \_\_\_\_\_ ClCr est. (CKD-EPI/CG): \_\_\_\_\_

BNP (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_): \_\_\_\_\_

Troponina (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_): \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_ Assinatura pesquisador: \_\_\_\_\_

**Diagnóstico de Fibrose Miocárdica através da Ressonância Magnética (Mapa T1) e da Quantificação Histopatológica em Pacientes com Valvopatia Aórtica Importante submetidos a Tratamento Cirúrgico Convencional e seu Impacto no Prognóstico**

Questionário de Avaliação – Visita 3 – 3 meses PO

Paciente: \_\_\_\_\_

Número protocolo: \_\_\_\_\_

Prontuário: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Consulta: ( ) 3 meses PO (SO: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_)

Valvopatia principal ( ) EAo importante ( ) IAo importante

( ) Intercorrência intraoperatória. Qual? \_\_\_\_\_

( ) Intercorrência PO. Qual? \_\_\_\_\_

( ) Óbito < 30 dias PO. Causa: \_\_\_\_\_

( ) Óbito. Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_ Causa: \_\_\_\_\_

Medicações em uso: ( ) IECA Qual?: \_\_\_\_\_

( ) BRA Qual?: \_\_\_\_\_

( ) Outro vasodilatador Qual?: \_\_\_\_\_

( ) Bbloq Qual?: \_\_\_\_\_

( ) Diurético Qual?: \_\_\_\_\_

( ) Anticoagulante Qual?: \_\_\_\_\_

( ) AAS

( ) Digital

Sintomas ( ) Cansaço / Dispneia CF NYHA (I/II/III/IV): ( )

( ) Dor torácica CCS (I/II/III/IV): ( )

( ) Síncope

( ) Palpitações

( ) Edema MMII

( ) Outros. Quais? \_\_\_\_\_

Sinais FC: \_\_\_\_\_bpm PA: \_\_\_\_\_x\_\_\_\_\_mmHg  
 Estase jugular  Refluxo hepatojugular  
 Estertores pulmonares Altura:  < ½ HT  > ½ HT  
 Hepatomegalia  
 Ascite  
 Edema MMII  
 Ausculta cardíaca: \_\_\_\_\_  
 Pulso normal  Pulso parvus et tardus  
 Pulso martelo d'água  Outro pulso? \_\_\_\_\_  
 Outros. Quais? \_\_\_\_\_

Eco pós-op, pré alta: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Ao \_\_\_\_\_ / AE \_\_\_\_\_ / VD \_\_\_\_\_ / S \_\_\_\_\_ / Pp \_\_\_\_\_  
 VE \_\_\_\_\_x\_\_\_\_\_ / FEVE \_\_\_\_\_ (Método: \_\_\_\_\_)  
 Volumes VE: Sistólico \_\_\_\_\_ / Diastólico \_\_\_\_\_  
 Alt. segmentar:  Não  Sim. Qual? \_\_\_\_\_  
 Alt. diastólica:  Não  Sim. Grau? (I/II/III/IV) \_\_\_\_\_  
 Valva Ao: \_\_\_\_\_  
 Valva Mi: \_\_\_\_\_  
 Valva Tric: \_\_\_\_\_  
 Valva Pulm: \_\_\_\_\_  
 PSAP: \_\_\_\_\_mmHg Pericárdio: \_\_\_\_\_

Biópsia intra-op: Presença de fibrose?  Não  Sim  
 Quantidade: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_ Assinatura pesquisador: \_\_\_\_\_

**Diagnóstico de Fibrose Miocárdica através da Ressonância Magnética (Mapa T1) e da Quantificação Histopatológica em Pacientes com Valvopatia Aórtica Importante submetidos a Tratamento Cirúrgico Convencional e seu Impacto no Prognóstico**

Questionário de Avaliação – Visita 4 – 12 meses PO

Paciente: \_\_\_\_\_

Número protocolo: \_\_\_\_\_

Prontuário: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_. Consulta: ( ) 12 m PO (SO: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_)

Valvopatia principal ( ) EAo importante ( ) IAo importante

( ) Intercorrência PO. Qual? \_\_\_\_\_

( ) Óbito. Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Causa: \_\_\_\_\_

Medicações em uso: ( ) IECA Qual?: \_\_\_\_\_  
 ( ) BRA Qual?: \_\_\_\_\_  
 ( ) Outro vasodilatador Qual?: \_\_\_\_\_  
 ( ) Bbloq Qual?: \_\_\_\_\_  
 ( ) Diurético Qual?: \_\_\_\_\_  
 ( ) Anticoagulante Qual?: \_\_\_\_\_  
 ( ) AAS  
 ( ) Digital

Sintomas ( ) Cansaço / Dispneia CF NYHA (I/II/III/IV): ( )  
 ( ) Dor torácica CCS (I/II/III/IV): ( )  
 ( ) Síncope  
 ( ) Palpitações  
 ( ) Edema MMII  
 ( ) Outros. Quais? \_\_\_\_\_

Sinais FC: \_\_\_\_ bpm PA: \_\_\_\_ x \_\_\_\_ mmHg  
 ( ) Estase jugular ( ) Refluxo hepatojugular  
 ( ) Estertores pulmonares Altura: ( ) < ½ HT ( ) > ½ HT  
 ( ) Hepatomegalia  
 ( ) Ascite  
 ( ) Edema MMII  
 Ausculta cardíaca: \_\_\_\_\_  
 ( ) Pulso normal ( ) Pulso parvus et tardus  
 ( ) Pulso martelo d'água ( ) Outro pulso? \_\_\_\_\_  
 ( ) Outros. Quais? \_\_\_\_\_



RMC pós-op: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Ao \_\_\_\_ / AE \_\_\_\_ / Vol. Ind. AE \_\_\_\_ / S \_\_\_\_ / P \_\_\_\_

VE \_\_\_\_ x \_\_\_\_ / FEVE \_\_\_\_

Volumes VE: Sistólico \_\_\_\_ / Diastólico \_\_\_\_

Alt. segmentar: ( ) Não ( ) Sim. Qual? \_\_\_\_

Alt. diastólica: ( ) Não ( ) Sim. Grau? (I/II/III/IV) \_\_\_\_

VD \_\_\_\_ x \_\_\_\_ / FEVD \_\_\_\_

Volumes VD: Sistólico \_\_\_\_ / Diastólico \_\_\_\_

Valva Ao: \_\_\_\_\_

Valva Mi: \_\_\_\_\_

Valva Tric: \_\_\_\_\_

Valva Pulm: \_\_\_\_\_

PSAP: \_\_\_\_\_ mmHg Pericárdio: \_\_\_\_\_

Fibrose realce tardio? ( ) Não ( ) Sim

Quantidade: \_\_\_\_\_

Fibrose Mapa T1? ( ) Não ( ) Sim

Quantidade: \_\_\_\_\_

Laboratório 6-9 meses pós-op:

Hb (\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_): \_\_\_\_\_

Cr (\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_): \_\_\_\_\_ ClCr est. (CKD-EPI/CG): \_\_\_\_\_

BNP (\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_): \_\_\_\_\_

Troponina (\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_): \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Assinatura pesquisador: \_\_\_\_\_

**Diagnóstico de Fibrose Miocárdica através da Ressonância Magnética (Mapa T1) e da Quantificação Histopatológica em Pacientes com Valvopatia Aórtica Importante submetidos a Tratamento Cirúrgico Convencional e seu Impacto no Prognóstico**

Questionário de Avaliação – Visitas 5 a 8 – Acompanhamento PO

Paciente: \_\_\_\_\_

Número protocolo: \_\_\_\_\_

Prontuário: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Data SO: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Consulta: ( ) 24m PO ( ) 36m PO ( ) 48m PO ( ) 60m PO

Valvopatia principal ( ) EAo importante ( ) IAo importante

( ) Intercorrência PO. Qual? \_\_\_\_\_

( ) Óbito. Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Causa: \_\_\_\_\_

( ) Novo diagnóstico. Qual? \_\_\_\_\_

Medicações em uso: ( ) IECA Qual?: \_\_\_\_\_  
 ( ) BRA Qual?: \_\_\_\_\_  
 ( ) Outro vasodilatador Qual?: \_\_\_\_\_  
 ( ) Bbloq Qual?: \_\_\_\_\_  
 ( ) Diurético Qual?: \_\_\_\_\_  
 ( ) Anticoagulante Qual?: \_\_\_\_\_  
 ( ) AAS  
 ( ) Digital

Sintomas ( ) Cansaço / Dispneia CF NYHA (I/II/III/IV): ( )  
 ( ) Dor torácica CCS (I/II/III/IV): ( )  
 ( ) Síncope  
 ( ) Palpitações  
 ( ) Edema MMII  
 ( ) Outros. Quais? \_\_\_\_\_

Sinais      FC: \_\_\_\_\_bpm                      PA: \_\_\_\_\_x\_\_\_\_\_mmHg  
(   ) Estase jugular                      (   ) Refluxo hepatojugular  
(   ) Estertores pulmonares              Altura: (   ) < ½ HT (   ) > ½ HT  
(   ) Hepatomegalia  
(   ) Ascite  
(   ) Edema MMII  
Ausculta cardíaca: \_\_\_\_\_  
(   ) Pulso normal                      (   ) Pulso parvus et tardus  
(   ) Pulso martelo d'água              (   ) Outro pulso? \_\_\_\_\_  
(   ) Outros. Quais? \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_      Assinatura pesquisador: \_\_\_\_\_