



RECOMMENDED ARTICLE OF THE MONTH

Comment on “A clinical risk score of myocardial fibrosis predicts adverse outcomes in aortic stenosis”

Comentário a «Um score de risco clínico de fibrose miocárdica prevê resultados adversos na estenose aórtica»

Chin CWL, Messika-Zeitoun D, Shah ASV, Lefevre G, Bailleul S, Yeung ENW, Koo M, Mirsadraee S, Mathieu T, Semple SI, Mills NL, Vahanian A, Newby DE, Dweck MR. A clinical risk score of myocardial fibrosis predicts adverse outcomes in aortic stenosis. *European Heart Journal* (2016) 37, 713–723

Abstract

Aims: Midwall myocardial fibrosis on cardiovascular magnetic resonance (CMR) is a marker of early ventricular decompensation and adverse outcomes in aortic stenosis (AS). We aimed to develop and validate a novel clinical score using variables associated with midwall fibrosis.

Methods and results: One hundred forty-seven patients (peak aortic velocity (Vmax) 3.9 [3.2,4.4] m/s) underwent CMR to determine midwall fibrosis (CMR cohort). Routine clinical variables that demonstrated significant association with midwall fibrosis were included in a multivariate logistic score. We validated the prognostic value of the score in two separate outcome cohorts of asymptomatic patients (internal: $n=127$, follow-up 10.3 [5.7,11.2] years; external: $n=289$, follow-up 2.6 [1.6,4.5] years). Primary outcome was a composite of AS-related events (cardiovascular death, heart failure, and new angina, dyspnoea, or syncope). The final score consisted of age, sex, Vmax, high-sensitivity troponin I concentration, and electrocardiographic strain pattern [c-statistic 0.85 (95% confidence interval 0.78–0.91), $p < 0.001$; Hosmer–Lemeshow $\chi^2 = 7.33$, $p = 0.50$]. Patients in the outcome cohorts were classified according to the sensitivity and specificity of this score (both at 98%): low risk (probability score $< 7\%$), intermediate risk (7–57%), and high risk ($> 57\%$). In the internal outcome

cohort, AS-related event rates were > 10 -fold higher in high risk patients compared with those at low risk (23.9 vs. 2.1 events/100 patient-years, respectively; log rank $p < 0.001$). Similar findings were observed in the external outcome cohort (31.6 vs. 4.6 events/100 patient-years, respectively; log rank $p < 0.001$).

Conclusion: We propose a clinical score that predicts adverse outcomes in asymptomatic AS patients and potentially identifies high-risk patients who may benefit from early valve replacement.

Comment

Estenose aórtica – observar o miocárdio, não só a válvula

A estenose valvular aórtica (EA) é a cardiopatia valvular mais frequente nos países ocidentais, dado o carácter degenerativo progressivo e o aumento da longevidade verificado nas últimas décadas. A EA é a cardiopatia valvular mais frequente na Europa e a segunda doença cardiovascular mais prevalente nos Estados Unidos, sendo que, quando grave e sintomática ou associada a disfunção ventricular, a única medida que prolonga a sobrevida é a substituição valvular, de acordo com as atuais recomendações (classe I)^{1,2}.

Apesar do crescente interesse que a investigação lhe tem devotado, permanecem incertos muitos dos seus aspectos, nomeadamente no que diz respeito à fisiopatologia, ao melhor *timing* para a intervenção e ao prognóstico. Na realidade, a EA apresenta-se com múltiplas faces que não se relacionam unicamente com a gravidade da estenose, tal como é quantificada pelo recurso à ecocardiografia ou a outros métodos de imagem.

De facto, e apesar de proposto pelas recomendações clínicas, é questionada a fiabilidade de usar valores de *cutoffs* específicos de área valvular ou de gradientes transvalvulares para descrever a gravidade da EA, pela frequente discrepância entre os vários índices e entre esses valores, e as repercussões na geometria e função cardíacas e no prognóstico. Há, de facto, heterogeneidade nestas manifestações, o que sugere a necessidade de observar outros fatores e condições que possam apoiar e explicar fisiopatologicamente a EA, permitindo individualizar a gravidade dos casos e influenciar o seu prognóstico^{1,2}.

Não menos importante que a gravidade da estenose é o padrão de resposta do miocárdio ao obstáculo

ventricular, pois a resposta hipertrófica é modulada geneticamente e a hipertrofia na EA é, com frequência (se não sempre, segundo alguns autores), mal-adaptativa ou patológica, com *upregulation* de genes fetais, incluindo os do péptido natriurético auricular e os reguladores das isoformas das proteínas contráteis. Há evidência que a hipertrofia mal-adaptativa se associa a morte celular, apoptose e fibrose de substituição, percursos da insuficiência cardíaca. Por outro lado, a resposta hipertrófica e o seu padrão histopatológico são heterogêneos e variáveis entre indivíduos, não relacionados unicamente com as variáveis hemodinâmicas, como a área valvular e a rigidez arterial, pelo que se torna difícil prever clinicamente a sua evolução.

Para além das questões fisiopatológicas, a verdadeira questão centra-se à volta da decisão e do *timing* para substituição valvular, para além da presença dos sintomas clássicos (quer observados espontaneamente quer expostos pelos testes de exercício) associados a EA grave, pois é altamente provável que um número importante de doentes não seja proposto para substituição valvular pelas incertezas da indicação quando estas condições não são claras. São exemplos os casos amplamente reconhecidos de baixo fluxo, em que se observam dificuldades no diagnóstico diferencial entre a verdadeira e a pseudoestenose, e a estratégia terapêutica é muitas vezes incerta.

Em doentes assintomáticos, a situação torna-se ainda mais controversa e difícil no que diz respeito à decisão terapêutica e de manejo, sendo que as atuais recomendações suportam a intervenção (embora com indicação classe II) em doentes com condições específicas de elevados gradientes valvulares, hipertrofia excessiva ou evidência de insuficiência cardíaca pelos biomarcadores séricos^{1,2}. Contudo, o prognóstico é heterogêneo neste grupo de doentes.

O presente estudo, alicerçado em trabalhos anteriores do mesmo grupo^{3,4}, lança um olhar diferente sobre a EA e o seu prognóstico, centrando-se na identificação de fibrose médio-mural no miocárdio ventricular, expresso pelo realce tardio na ressonância magnética cardíaca (RMC), que foi demonstrado por vários estudos ser marcador independente de morte na EA, sobrepondo-se a variáveis como a gravidade da estenose por ecocardiografia ou a fração de ejeção, sugerindo tratar-se de um marcador precoce de insuficiência cardíaca. Os autores, em doentes assintomáticos, sem evidência de doença coronária e com diferentes graus de EA, identificaram variáveis clínicas independentes preditivas do realce tardio médio-mural, de onde emergiu um *score* clínico (incorporando a idade, o sexo, o gradiente valvular, a troponina I de alta sensibilidade e as alterações de

sobrecarga no ECG), associado a níveis diferentes de risco a distância⁵. Testado em duas populações, que foram seguidas ao longo de 10,3 e de 2,6 anos, foi possível identificar um subgrupo de doentes com elevado risco de eventos (potencialmente beneficiando de uma estratégia de intervenção precoce) e um outro de baixo risco, com evolução benigna (sugerindo uma estratégia conservadora e uma perspetiva tranquilizadora para o doente).

As conclusões deste estudo são desafiantes e perspetivam outras formas de analisar e estratificar o risco na EA, que não apenas expresso pela gravidade do obstáculo definido pela imagiologia e pela presença da tríade clássica de sintomas. Se confirmados os resultados em estudos prospectivos, será possível, com recurso à análise de variáveis facilmente acessíveis na clínica, melhorar a estratificação de risco na EA entre a população de doentes assintomáticos, e decidir quanto à estratégia terapêutica e de seguimento.

Este estudo traz-nos um novo olhar e novos percursos com potencial impacto na sobrevida e na qualidade de vida dos portadores de EA, o que é, desde já, um avanço valioso.

Conflicts of interest

The author has no conflicts of interest to declare.

References

1. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:2451–96.
2. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, 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. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:e57–185.
3. Chin CW, Shah AS, McAllister DA, et al. High-sensitivity troponin I concentrations are a marker of an advanced hypertrophic response and adverse outcomes in patients with aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2014;35:2312–21.
4. Shah AS, Chin CW, Vassiliou V, et al. Left ventricular hypertrophy with strain and aortic stenosis. *Circulation*. 2014;130:1607–16.
5. Chin CWL, Messika-Zeitoun D, Shah ASV, et al. A clinical risk score of myocardial fibrosis predicts adverse outcomes in aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2016;37:713–23.

Ana G. Almeida

Membro do Corpo Redatorial da Revista Portuguesa de
Cardiologia

E-mail address: anagalmeida@gmail.com