

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

Nayana Flamini Arantes Gomes

**PROGRESSÃO DA REGURGITAÇÃO MITRAL NA CARDIOPATIA
REUMÁTICA: INCIDÊNCIA, FATORES ASSOCIADOS E IMPACTO NOS
DESFECHOS CLÍNICOS**

Belo Horizonte
2022

Nayana Flamini Arantes Gomes

**PROGRESSÃO DA REGURGITAÇÃO MITRAL NA CARDIOPATIA
REUMÁTICA: INCIDÊNCIA, FATORES ASSOCIADOS E IMPACTO NOS
DESFECHOS CLÍNICOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Medicina.

Orientadora: Profa. Maria do Carmo Pereira Nunes.

Belo Horizonte
2022

G633p Gomes, Nayana Flamini Arantes.
Progression of mitral regurgitation in rheumatic heart disease [manuscrito]: incidence, associated factors and impact on clinical outcomes. / Nayana Flamini Arantes Gomes. - - Belo Horizonte: 2022.
65f.: il.
Orientador (a): Maria do Carmo Pereira Nunes.
Área de concentração: Infectious Diseases and Tropical Medicine.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Rheumatic Heart Disease. 2. Mitral Valve Insufficiency. 3. Heart Atria. 4. Mitral Valve Stenosis. 5. Atrial Fibrillation. 6. Disease Progression. 7. Dissertação Acadêmica. I. Nunes, Maria do Carmo Pereira. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WG 240

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

FOLHA DE APROVAÇÃO

"PROGRESSÃO DA REGURGIÇÃO MITRAL NA CARDIOPATIA REUMÁTICA: INCIDÊNCIA, FATORES ASSOCIADOS E IMPACTO NOS DESFECHOS CLÍNICOS"

NAYANA FLAMINI ARANTES GOMES

Tese de Doutorado defendida e aprovada, no dia 18 de fevereiro de 2022, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado, como requisito para obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL, da Universidade Federal de Minas Gerais, constituída pelos seguintes professores:

PROFA. MINNA MOREIRA DIAS ROMANO

FMRP-USP

PROF. JOSÉ LUIZ BARROS PENA

FELÍCIO ROCHO

PROF. CLÁUDIO LÉO GELAPE

UFMG

PROF. ANTONIO LUIZ PINHO RIBEIRO

UFMG

PROFA. MARIA DO CARMO PEREIRA NUNES - Orientadora

UFMG

Belo Horizonte, 18 de fevereiro de 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Minna Moreira Dias Romano, Usuário Externo**, em 18/02/2022, às 16:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Claudio Leo Gelape, Professor do Magistério Superior**, em 18/02/2022, às 17:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Documento assinado eletronicamente por **Maria do Carmo Pereira Nunes, Professora do Magistério Superior**, em 19/02/2022, às 14:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **José Luiz Barros Pena, Usuário Externo**, em 23/02/2022, às 10:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Luiz Pinho Ribeiro, Coordenador(a)**, em 25/02/2022, às 17:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1258905** e o código CRC **1594D2CA**.

À minha família.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter permitido que eu chegasse até aqui.

E agradeço a todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste projeto, em especial:

A professora Maria do Carmo, minha inspiração desde a graduação. Obrigada por todas as oportunidades de aprendizagem e crescimento profissional que me proporcionou durante esta caminhada.

Aos meus pais, sempre presentes na minha vida.

Aos meus irmãos, meus melhores amigos.

Ao meu esposo Paulo, pelo apoio e companheirismo.

Aos meus filhos, Pedro e Dante, por terem me apresentado os melhores sentimentos.

E à minha filha Clara, que chegará, em alguns meses, para completar a nossa família.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A regurgitação mitral (RM) é a anormalidade valvar mais comum na cardiopatia reumática (CR) frequentemente associada à estenose. Embora o mecanismo da RM na CR seja primário, a sobrecarga crônica de volume com remodelamento do átrio esquerdo (AE) pode contribuir para o desenvolvimento de RM secundária sobreposta, influenciando a progressão da RM. Este estudo avaliou a incidência e os preditores de progressão da RM em pacientes com CR.

MÉTODOS: Foram selecionados pacientes com CR e acometimento valvar mitral com RM leve ou moderada associada à estenose mitral de gravidade variável. O desfecho primário foi progressão da RM, definido como um aumento de um grau na gravidade da RM do momento da inclusão até o último ecocardiograma de acompanhamento. O risco de progressão da RM foi estimado considerando a presença de riscos competitivos.

RESULTADOS: O estudo incluiu 539 pacientes, idade de $46,2 \pm 12$ anos e 83% do sexo feminino. Em um tempo médio de acompanhamento de 4,2 anos (intervalo interquartil: 1,2 a 6,9 anos), 54 pacientes (10%) apresentaram progressão da RM com incidência de 2,4 eventos de progressão por 100 pacientes-ano. Os preditores de progressão da RM pelo modelo de Cox foram idade (razão de risco ajustada [HR] 1,541, IC 95% 1,222 - 1,944) e volume do AE (HR 1,137, IC 95% 1,054 - 1,226). Ao considerar a análise de risco competitivo, a direção da associação foi semelhante para a taxa (modelo Cox) e incidência (modelo Fine-Gray) de progressão da RM. No modelo com volume do AE, a fibrilação atrial (FA) deixou de ser um preditor de progressão da RM. No subgrupo de pacientes em ritmo sinusal, 59 tiveram início de FA durante o seguimento, o que foi associado à progressão da RM (HR 2,682; IC 95% 1,133 - 6,350).

CONCLUSÕES: Em pacientes com CR e amplo espectro de gravidade da RM, a progressão da RM ocorre ao longo do tempo, predita pela idade e volume do AE. O átrio esquerdo aumentado pode desempenhar um papel na ligação entre a RM primária e secundária em pacientes com CR.

Palavras-chave: Cardiopatia reumática; regurgitação mitral; átrio esquerdo; estenose mitral; fibrilação atrial; progressão.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Mitral regurgitation (MR) is the most common valve abnormality in rheumatic heart disease (RHD) often associated with stenosis. Although the mechanism by which MR develops in RHD is primary, longstanding volume overload with left atrial (LA) remodeling may trigger the development of secondary MR, which can impact on overall progression of MR. This study aims to assess the incidence and predictors of MR progression in patients with RHD.

METHODS: Consecutive RHD patients with non-severe MR associated with any degree of mitral stenosis were selected. The primary endpoint was progression of MR, which was defined as an increase of one grade in MR severity from baseline to the last follow-up echocardiogram. Risk of MR progression was estimated accounting for competing risks.

RESULTS: The study included 539 patients, age of 46.2 ± 12 years and 83% were women. At a mean follow-up time of 4.2 years (IQR: 1.2 to 6.9 years), 54 patients (10%) displayed MR progression with an overall incidence of 2.4 per 100 patient-years. Predictors of MR progression by the Cox model were age (adjusted hazard ratio [HR] 1.541, 95% CI 1.222 - 1.944), and LA volume (HR 1.137, 95% CI 1.054 - 1.226). By considering competing risk analysis, the direction of the association was similar for the rate (Cox model) and incidence (Fine-Gray model) of MR progression. In the model with LA volume, atrial fibrillation (AF) was no longer a predictor of MR progression. In the subgroup of patients in sinus rhythm, 59 had onset of AF during follow-up, which was associated with progression of MR (HR 2.682; 95% CI 1.133 - 6.350).

CONCLUSIONS: In RHD patients with a full spectrum of MR severity, progression of MR occurs over time predicted by age and LA volume. Left atrial enlargement may play a role in the link between primary and secondary MR in RHD patients.

Keywords: Rheumatic heart disease; mitral regurgitation; left atrial; mitral stenosis; atrial fibrillation; progression.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Prevalência da cardiopatia reumática. Mapa global mostrando prevalência/100.000 pessoas em 2017 por país.	15
Figura 2: Características ecocardiográficas da estenose mitral reumática em diferentes estágios da doença.	17
Figura 3: Classificação etiológica da regurgitação mitral.	21
Figura 4: Regurgitação mitral secundária <i>versus</i> regurgitação mitral atrial funcional.	23
Figura 5: Imagem ecocardiográfica 2D na visão paraesternal eixo longo da valva mitral reumática evidenciando o jato de RM pelo Doppler colorido.	25
Figura 6: Imagem ecocardiográfica 2D na visão paraesternal eixo longo da valva mitral reumática evidenciando o jato de RM pelo Doppler colorido com medida da <i>vena contracta</i> .	25
Figura 7: Imagem ecocardiográfica 2D na visão apical 4 câmaras da valva mitral reumática, modo zoom, do jato de RM pelo Doppler colorido ajustado para a medida do raio do PISA.	26
Figura 8: Imagem ecocardiográfica 2D na visão apical 4 câmaras evidenciando aumento importante do átrio esquerdo associado a acometimento reumático da valva mitral.	26
Figura 9: Valva mitral com dupla lesão pelo ecocardiograma 3D.	28
Figura 10: População estudada.	33
Figure 1: Study population.	52
Figure 2: Long-term follow-up of RHD patients.	53
Figure 3: Multivariable predictive models for prediction of MR progression in patients with RHD.	54
Figure 4: Incidence of RM progression according to cardiac rhythm.	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Critérios de RM grave baseado no ecocaerdiograma 2D.	27
Table 1: Demographic and clinical characteristics of the study population stratified by MR progression.	48
Table 2: Baseline echocardiographic characteristics of study population stratified by MR progression.	49
Table 3: Clinical and echocardiographic characteristics associated with MR progression in patients with RHD: Cox regression model.	50
Table 4: Clinical and echocardiographic characteristics associated with MR progression in patients with RHD: Fine-Gray model.	51

LISTA DE ABREVIATURAS

2D	Bidimensional
3D	Tridimensional
AVC	Acidente vascular cerebral
AE	Átrio esquerdo
CR	Cardiopatia reumática
EGA	Estreptococo beta-hemolítico do grupo A
EM	Estenose mitral
FA	Fibrilação atrial
FR	Febre reumática
HAP	Hipertensão arterial pulmonar
PSAP	Pressão sistólica da artéria pulmonar
RM	Regurgitação mitral
VE	Ventrículo esquerdo
VM	Valva mitral
VMP	Valvoplastia mitral percutânea

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	14
2.1	Cardiopatia reumática	14
2.1.1	Epidemiologia	15
2.2	Acometimento reumático da valva mitral.....	17
2.3	Regurgitação mitral primária	20
2.4	Regurgitação mitral secundária.....	22
2.5	Avaliação ecocardiográfica da regurgitação mitral.....	24
3	JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	30
4	OBJETIVOS.....	31
4.1	Geral	31
4.2	Específicos.....	31
5	METODOLOGIA.....	32
5.1	Delineamento do Estudo.....	32
5.2	Local de desenvolvimento do estudo	32
5.3	População	32
5.3.1	Cálculo Amostral.....	34
5.4	Estudo ecocardiográfico.....	34
5.5	Desfechos	35
5.6	Pesquisa e normatização bibliográfica	35
5.7	Análise estatística	35
5.8	Aspectos éticos	36
6	RESULTADOS	37
6.1	Artigo Científico.....	37
7	CONSIDERAÇÕES	60
8	REFERÊNCIAS	61

1 INTRODUÇÃO

A cardiopatia reumática (CR) continua sendo um sério problema de saúde pública global, representando a principal causa de morte cardiovascular em crianças e adultos jovens (1). A valva mitral (VM) está acometida em virtualmente todos os casos, sendo a estenose mitral (EM) a lesão prototípica da CR (2). A estenose é causada especialmente por fusão das comissuras, que resulta em curvatura ou “dome” de suas cúspides na diástole (3). A regurgitação está frequentemente associada por alterações do aparato valvar mitral com espessamento, calcificação e retração das cúspides valvares que limitam tanto a abertura quanto o fechamento valvar adequado (4). Dessa forma, o processo reumático causa tipicamente a dupla lesão mitral com graus variados de estenose e regurgitação dependendo do padrão morfológico predominante de acometimento valvar mitral.

Além do processo reumático alterando a morfologia valvar e causando a regurgitação mitral (RM) primária, a RM pode ocorrer decorrente de intervenção valvar. A valvoplastia valvar mitral, especialmente comissurotomia valvar cirúrgica ou percutânea, predispõe ao desenvolvimento de RM. A valvoplastia mitral percutânea (VMP) constitui o tratamento de escolha para tratamento de EM reumática, com resultados semelhantes à comissurotomia cirúrgica (5–7). O desenvolvimento de RM significativa pode ocorrer em até 15% dos pacientes após a VMP, dependendo dos critérios utilizados para definir a gravidade da RM (8–11). Um grande número de estudos avaliou a história natural e o prognóstico da RM grave após a VMP (9,12–14). Um estudo recente do nosso grupo incluindo 344 pacientes avaliou os mecanismos e o impacto prognóstico da RM após VMP. A prevalência de RM significativa pós-procedimento foi de 18,6%. O mecanismo da RM mais frequente foi comissural, seguido por comissural associado à lesão da cúspide posterior, lesão da boceladura central das cúspides ou dano subvalvar e, o menos frequente, RM central. O mecanismo da RM se correlacionou com o desfecho. Pacientes com RM comissural apresentaram evolução favorável, enquanto pacientes com lesão de boceladura central ou dano subvalvar apresentaram sobrevida livre de eventos em 1 ano de apenas 7%.

Preditores de desfecho em longo prazo foram área valvar mitral, gradiente médio e redução dos níveis de peptídeo natriurético tipo B medidos pós-procedimento (15).

A grande maioria dos estudos com RM de etiologia reumática focou na regurgitação decorrente à intervenção valvar. A história natural da RM na CR é muito pouco estudada, especialmente a progressão da RM em longo prazo decorrente do remodelamento das câmaras cardíacas. Em particular, a RM secundária ou funcional desencadeada inicialmente por RM primária ou orgânica no contexto da CR não está bem estudada.

Mais recentemente, impulsionados pelo desenvolvimento e maior acesso a ecocardiografia tridimensional (3D), os mecanismos da RM secundária ou funcional estão sendo amplamente investigados (16,17), destacando-se uma questão chave na patogênese da RM. A coexistência de dois mecanismos contribuindo para a progressão da RM foi destacada em vários estudos recentes, demonstrando que a lesão valvar mitral primária pode ser “gatilho” para desencadear a RM secundária. Merece destacar, o remodelamento atrial esquerdo anatômico e elétrico como o principal fator envolvido no surgimento da RM funcional (18). Entretanto, no contexto da CR, a contribuição da RM funcional na progressão da RM geral não se encontra estabelecido.

Dessa forma, o presente estudo foi desenhado para determinar a incidência da progressão da RM na CR, assim como os fatores associados a essa progressão e seu impacto prognóstico em longo prazo.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Cardiopatia reumática

A CR é uma doença valvular crônica causada por episódios repetidos de febre reumática (FR) aguda (19). O acometimento cardíaco é caracterizado pela pancardite, sendo a valvulite a apresentação mais comum (20), com ampla variação em relação à gravidade, de leve envolvimento subclínico (16,8%) (21) a quadro grave com insuficiência cardíaca congestiva e morte (22). No Brasil, a FR é a principal etiologia das valvopatias, entre crianças e adultos jovens, responsável por até 70% dos casos (23).

A VM é afetada na quase totalidade dos casos segundo estudos histopatológicos (24,25). O acometimento reumático da valva aórtica é menos comum que da VM e frequentemente ocorre como doença valvar mista mitral e aórtica (24,26). A valva tricúspide também pode ser afetada e quase sempre está associada às lesões mitrais e aórticas (25).

A patogênese da CR está relacionada ao padrão de resposta imune após exposição ao *Streptococcus pyogenes* (EGA), cuja base patogênética é composta pela tríade caracterizada pela presença do EGA, hospedeiro geneticamente susceptível e resposta imune exacerbada (27). O mecanismo atualmente proposto é o mimetismo entre a proteína M do EGA e a miosina cardíaca do hospedeiro, porém mecanismos adicionais de reação cruzada são prováveis (28). Ainda não está definido como os mecanismos de defesa falham nessa doença e como as respostas inflamatórias humorais e celulares estão interligadas, assim como o acometimento preferencial da VM. Estudo de revisão recente do nosso grupo focou na fisiopatologia e nos mecanismos subjacentes da CR (29).

O diagnóstico da FR é clínico e não possuiu um único teste confirmatório. Os critérios mais amplamente utilizados para guiar o diagnóstico (Critérios de Jones) foram propostos em 1994 e revisados em 2015 (30). Diante da heterogeneidade da distribuição global da FR, um único conjunto de critérios não é suficiente para todos os grupos populacionais e todas as regiões geográficas. Por isso, foi importante a revisão

dos critérios que definiu dois conjuntos baseados no risco populacional, além de ter incluído o ecocardiograma para o diagnóstico de cardite e feito recomendações específicas para o diagnóstico de recorrência da FR.

Estudo do nosso grupo abordou o impacto médico e econômico da CR de forma global e enfatizou que as estratégias de prevenção são a melhor opção para o controle sustentável da doença nos países em desenvolvimento (31).

2.1.1 Epidemiologia

A CR constituiu um sério problema de saúde pública no mundo, com crescente aumento da prevalência e da mortalidade decorrente dessa condição. Estima-se que mais de 40,5 milhões de pessoas vivam com CR em todo o mundo e 306.000 morram anualmente como consequência de lesões valvares graves (32). Esse aumento provavelmente reflete a crescente disponibilidade de ecocardiografia para diagnóstico, melhora da sobrevivência em alguns lugares e a natureza crônica desta patologia. A distribuição global da CR é desproporcional entre as regiões geográficas, como ilustrado na Figura 1 (33), com maiores taxas entre as populações mais desfavorecidas do mundo.

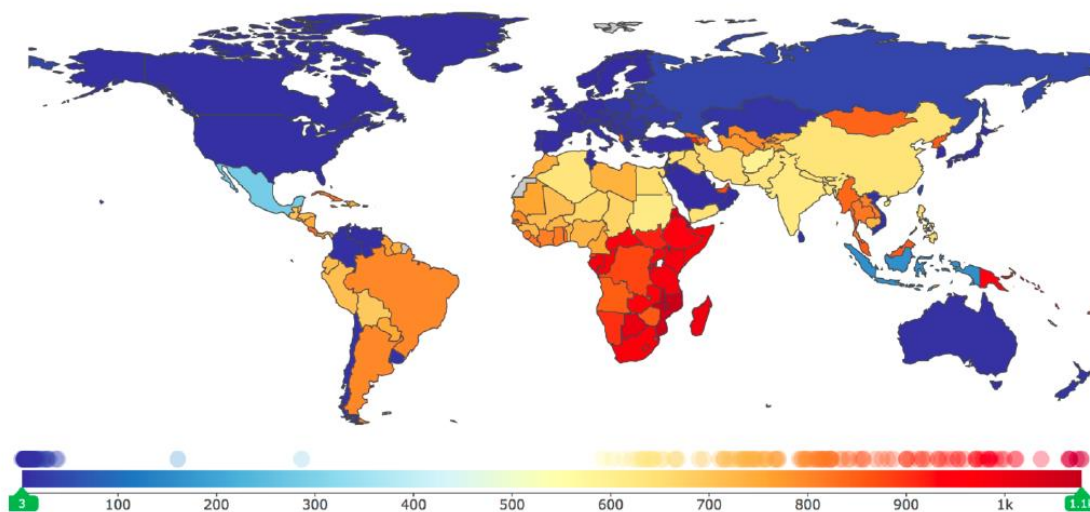


Figura 1: Prevalência da cardiopatia reumática. Mapa global mostrando prevalência/100.000 pessoas em 2017 por país. (Fonte: Kumar et al, Diagnosis and Management of RHD, Circulation 2020).

O pico da prevalência ocorre entre 20 e 29 anos, permanece estável até os 40 anos e depois declina, provavelmente refletindo a diminuição da sobrevivência em idades mais avançadas. Na FR aguda, a distribuição por sexo é igual, porém na CR observa-se um predomínio de mulheres (32). Estudo original do nosso grupo analisando valvas mitrais dos pacientes submetidos à troca valvar identificou uma proteína (prothymosin alpha- ProT α) implicada na patogênese da CR. Essa proteína está associada ao receptor de estrogênio alfa, sendo um potencial regulador da predisposição sexual na CR. A citotoxicidade das células T CD8+ dependentes de ProT α e a ligação ao colágeno tipo 1 estavam associadas à atividade do receptor de estrogênio alfa (Circulation 2022, in press).

No Brasil, estima-se que anualmente ocorram cerca de 10 milhões de faringoamigdalites estreptocócicas, perfazendo o total de 30.000 novos casos de FR, dos quais aproximadamente 15.000 poderiam evoluir com acometimento cardíaco (34). Estudos realizados na população de escolares em algumas capitais brasileiras estimaram a prevalência de CR crônica em 1-7 casos/1.000, o que é significativamente maior do que a prevalência da doença em países desenvolvidos, como os Estados Unidos, onde varia entre 0,1-0,4 casos/1.000 escolares (35,36).

Segundo dados do Datasus, no Brasil, em 2019, houve 7.682 internações por CR, com gasto de R\$ 87.768.542,42, e 2.017 internações por FR aguda, com gasto de R\$ 2.028.139,85. Estudo realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais demonstrou que 20% dos pacientes internados para cirurgia cardíaca apresentavam CR. Além disso, a CR foi um preditor independente de hospitalização prolongada (37).

O ecocardiograma de rastreamento se tornou ferramenta chave para detecção de CR subclínica nos últimos anos. Uma meta-análise recente incluindo 82 estudos (1.090.792 participantes) encontrou uma prevalência combinada de 26,1 / 1.000 (IC 95% 19,2 - 33,1) aplicando os critérios da *World Heart Federation* (WHF). Este estudo mostrou prevalência de 3,7 a 11,4‰ de CR definitiva e 5,6 a 15,2‰ de casos *borderline* para cardiopatia (38).

2.2 Acometimento reumático da valva mitral

Cerca de 60% dos pacientes com cardite reumática aguda desenvolve lesão valvar permanente (3), acometendo principalmente a VM. A RM é a lesão valvar mais comum, particularmente na infância (2). A RM da cardite aguda é secundária a inflamação das válvulas, dilatação do anel mitral e prolapso da cúspide com ou sem alongamento das cordas tendíneas (19). A RM pode evoluir de forma assintomática, em uma fase latente da doença, passível de triagem, historicamente por ausculta cardíaca e, nos últimos anos, por estudos ecocardiográficos (1).

A EM geralmente se desenvolve mais tardiamente como resultado de valvulite persistente ou recorrente com fibrose do aparato valvar mitral (39). O ecocardiograma identifica a restrição do movimento das cúspides valvares na diástole, caracterizado pelo domo da cúspide anterior e imobilidade da cúspide posterior. Além disso, permite uma avaliação detalhada da morfologia da VM, incluindo avaliação da espessura e mobilidade da cúspide, grau de calcificação e extensão do envolvimento subvalvar (40). Essas características morfológicas são usadas por diferentes escores para descrever a extensão da doença da VM, avaliar a elegibilidade da VMP e prever sucesso, bem como complicações (41) (Figura 2).

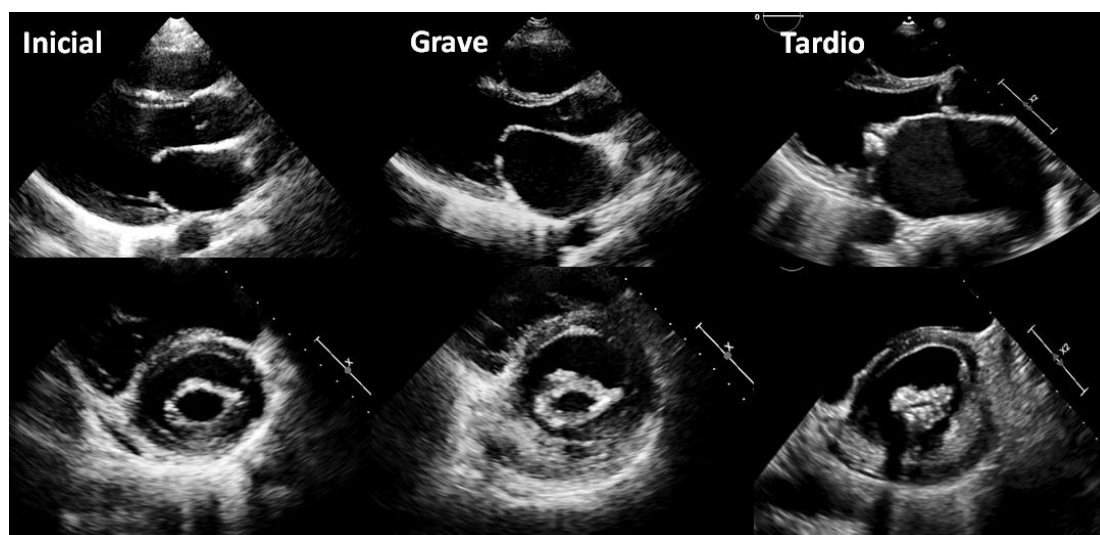


Figura 2: Características ecocardiográficas da estenose mitral reumática em diferentes estágios da doença. No estágio inicial observamos espessamento das cúspides e fusão comissural com redução da área valvar mitral. Com a progressão da doença, a estenose se torna importante, com maior acometimento valvar e dilatação do átrio esquerdo. No estágio tardio, observamos estenose mitral crítica, com grande deformação valvar e acentuada dilatação do átrio esquerdo.

Três fatores de risco de progressão para doença crônica da VM foram identificados em um estudo prospectivo: gravidade da cardite, recorrências de FR e baixo nível socioeconômico da mãe (35). Um comprometimento relevante da VM (definida por pontuação de escore escocardiográfico ≥ 8) e gradiente mitral máximo ≥ 10 mmHg foram associados a uma progressão mais rápida da estenose (42). O aparecimento de gradiente mitral ocorre quando a área valvar mitral é menor que 2 cm^2 e os sintomas iniciam quando a área reduz para $1,5 \text{ cm}^2$ (24).

O principal sintoma apresentado pelos pacientes com valvopatia mitral é dispneia (43). Outros sintomas são hemoptise, dor torácica, geralmente secundário à hipertensão pulmonar, e efeitos de compressão das estruturas adjacentes, como um átrio esquerdo (AE) dilatado.

A fibrilação atrial (FA), devido à taquicardia, ciclos irregulares e perda da contração atrial, é um importante fator precipitante de dispneia, além de aumentar o risco de embolização sistêmica e reduzir o débito cardíaco e a capacidade de exercício. Ocorre em cerca de 20% dos pacientes com CR sintomática (44) e apresenta associação com idade, gravidade da EM, tamanho do AE e presença de regurgitação tricúspide (45). A anticoagulação é indicação de classe I nas diretrizes em pacientes com EM ou RM com escore $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-Vasc} \geq 2$ associado a FA paroxística, persistente ou permanente, assim como na presença de eventos embólicos prévios ou de trombo intracardíaco (43,46,47). Restauração e manutenção do ritmo sinusal são preferidos para pessoas mais jovens, mas não são aplicados a todos os pacientes (1). A estratégia de controle do ritmo deve ser considerada avaliando a duração e resposta hemodinâmica à FA, tamanho do AE, episódios anteriores de FA e história de eventos embólicos (48).

Eventos embólicos, especialmente o acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, é uma complicação clínica grave da CR, causando significativa morbidade e mortalidade. Em um que incluiu pacientes com CR, a incidência de AVC foi de 5,2%, sendo previsto por idade, FA e AVC prévio. O efeito da FA na estimativa do risco de AVC foi influenciado pela morte como risco competitivo (49).

De acordo com a gravidade e a cronicidade da EM, o aumento da pressão do AE é o principal fator relacionado à dilatação e remodelamento estrutural (2). Na RM, a sobrecarga volêmica é responsável pela dilatação das câmaras esquerdas (16). Com a progressão da doença, hipertensão arterial pulmonar (HAP) pode se desenvolver. A HAP crônica pode levar à dilatação do ventrículo direito, hipertrofia e, eventualmente, insuficiência cardíaca direita em estágios avançados (2). Estudo em pacientes com EM submetidos à VMP, as pressões pulmonares podem não diminuir imediatamente após o procedimento, apesar da adequada abertura valvar, e isso não se associou a resultados adversos em longo prazo (50).

A profilaxia antibiótica secundária reduz recorrências de FR, permite a regressão do dano valvar e pode prevenir a morte por CR (23). Estudo recente que avaliou o uso da profilaxia antibiótica secundária na CR latente, entre crianças e adolescentes de 5 a 17 anos de idade, mostrou redução do risco de progressão da doença em 2 anos (51). No entanto, a maioria dos pacientes ainda recebe o diagnóstico tardio da CR com perda do benefício da profilaxia.

Pacientes com CR e lesões valvares de grau leve a moderado devem ser mantidos em acompanhamento clínico e ecocardiográfico periódicos, sendo necessário um acompanhamento próximo destes pacientes para permitir uma intervenção oportuna.

Pacientes com lesão valvar mitral importante deverão ser avaliados para presença de sintomas secundários à valvopatia e/ou de complicadores. Os complicadores associados à EM são a presença de HAP significativa (pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) ≥ 50 mmHg em repouso ou ≥ 60 mmHg no esforço) ou FA de início recente. Estudo do nosso grupo mostrou que a pressão da artéria pulmonar no pico do exercício é um preditor de desfechos clínicos (52). Os complicadores associados à RM são disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE) (fração de ejeção do VE $< 60\%$), dilatação do VE (diâmetro sistólico do VE ≥ 40 mm), HAP (PSAP ≥ 50 mmHg em repouso ou ≥ 60 mmHg ao esforço) e FA de início recente, assim como aumento do volume do AE (≥ 60 ml/m²), queda progressiva da fração de ejeção do VE ou dilatação progressiva do VE (43).

Pacientes com valvopatia mitral reumática importante, na presença de sintomas e/ou de complicadores, têm indicação de intervenção valvar. Na EM, os tratamentos que aumentam a área valvar mitral, seja percutâneo ou cirúrgico, reduzem a morbidade e, muito provavelmente, a mortalidade (53). Na RM, a cirurgia de troca da VM está indicada, sendo o reparo da valva reservada para pacientes selecionados (54). A decisão sobre o método de tratamento e o momento da intervenção deve ser baseada no *status* funcional, risco cirúrgico, anatomia valvar, doenças concomitantes e experiência institucional (46,47). A caracterização detalhada da morfologia da VM, avaliada pela ecocardiografia, determinará as melhores opções de tratamento.

2.3 Regurgitação mitral primária

Nos países em desenvolvimento, a CR é ainda uma causa comum de RM e, quando grave, a troca da VM é frequentemente necessária (55). Já nos países desenvolvidos, a principal etiologia da RM é a degenerativa e o procedimento de escolha para o seu tratamento é o reparo da VM.

O estudo de Marcus et al (56), publicado há quase 30 anos, avaliou pacientes com RM reumática pura, EM pura ou doença mitral mista que fizeram cirurgia valvar mitral e nos quais os dados pré-operatórios e cirúrgicos foram concordantes. Dos 714 pacientes incluídos, 219 apresentavam RM pura, 275 EM pura e 220 lesões mistas. A atividade reumática em curso foi diagnosticada em 106 pacientes com regurgitação pura (47%) e em apenas 5 pacientes com estenose pura (2%). A regurgitação pura foi a lesão mais comum na primeira e segunda décadas; a prevalência relativa de estenose pura aumentou com a idade. Foram identificados cúspides finas, alongamento das cordoalhas, anel dilatado e prolapso da cúspide anterior, sendo que esses achados foram corroborados no momento da cirurgia. A RM pura era em grande parte decorrente da cardite reumática aguda, com inflamação ativa. A maioria dos pacientes era jovem, com menos de 20 anos de idade, cardite clínica foi documentada em 14% e características cirúrgicas de cardite reumática aguda em foram encontradas em 47% dos pacientes estudados. Os autores concluíram que a RM reumática pura e grave é tão prevalente quanto a estenose pura, mas tem um curso de tempo, anatomia

cirúrgica e relação com a atividade da doença totalmente diferentes, sugerindo um mecanismo fisiopatológico separado.

Em outro estudo (4), com o mesmo objetivo, porém mais contemporâneo, incluindo 84 pacientes com RM reumática isolada, moderada ou grave, identificou apenas um paciente com cardite ativa. A idade média dos pacientes deste estudo foi de 44 ± 15 anos. O ecocardiograma revelou acentuado espessamento, calcificação e retração das cúspides, acompanhado por anormalidades nas estruturas das cordas tendíneas. Essas características são compatíveis com a proposta de que a cardite fulminante leva à RM grave pura e a cardite mais leve ou recorrente progride para EM pura ou doença valvar mitral mista.

A RM reumática resulta na predominância da disfunção da cúspide classificada como Carpentier tipo IIIa (Figura 3) que é caracterizado por espessamento da cúspide, especialmente nas bordas e nas comissuras, geralmente com algum grau de EM coexistente. Há espessamento e encurtamento das cordoalhas, resultando em retração das cúspides na sístole e na diástole. A cúspide anterior apresenta abertura em domo e a posterior é fixa (16).

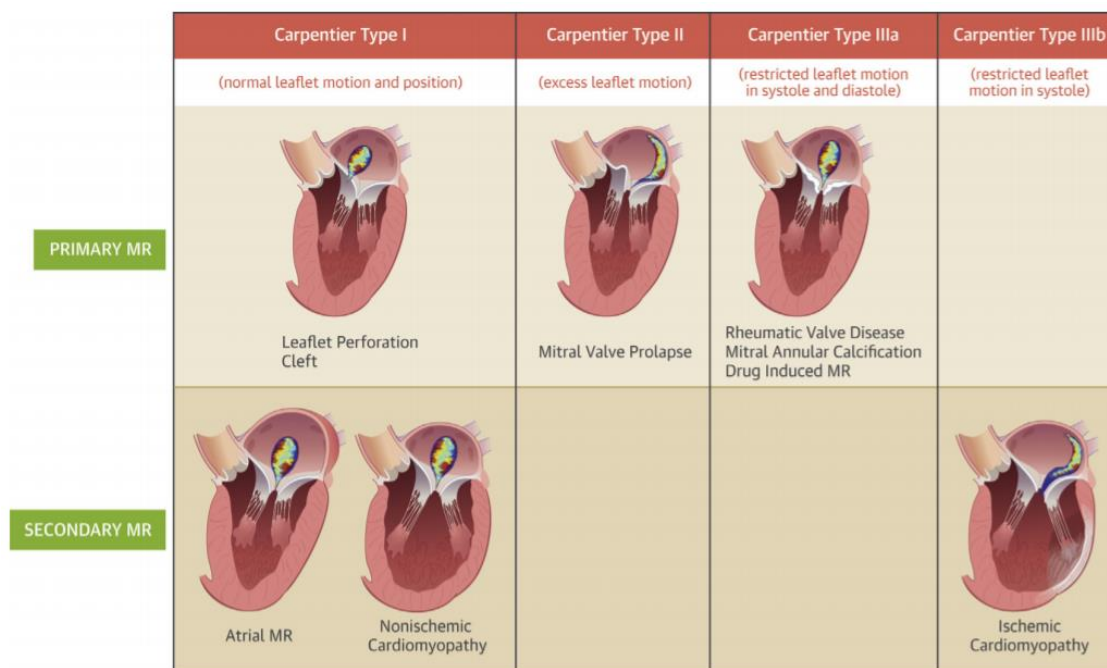


Figura 3: Classificação etiológica da regurgitação mitral (Fonte: El Sabbagh, A. et al. J Am Coll Cardiol Img. 2018;11(4):628–43).

Pacientes que apresentam menos fusão comissural, predominância de espessamento e imobilidade da cúspide posterior, acompanhada de anormalidades do aparato subvalvar, tendem a desenvolver lesões predominantemente regurgitantes (4). Diferenças na interação da imunidade do hospedeiro, infecções estreptocócicas iniciais ou recorrentes e exposição crônica das cúspides valvares a anormalidades do fluxo hemodinâmico podem explicar essas diferenças na morfologia e ditar qual lesão irá predominar.

2.4 Regurgitação mitral secundária

Ao contrário da RM primária, a RM secundária não é uma doença da própria VM, mas uma doença do átrio ou ventrículo. A RM secundária à doença ventricular pode ser decorrente de remodelamento isquêmico ou não isquêmico. Ambas as formas são resultado do aumento ventricular com deslocamento lateral dos músculos papilares, levando a *tethering* das cúspides, além da dilatação do anel mitral (16).

O aumento importante do AE, na maioria das vezes devido à FA permanente, também pode levar diretamente à RM, denominada RM atrial funcional. O tamanho e função do VE são normais. A dilatação anular pela FA de longa data e pelo remodelamento atrial parece desempenhar um papel importante, representando uma forma de RM secundária de Carpentier tipo I (57). Outros autores têm proposto que o aumento posterior do AE, para além do anel mitral posterior, fixa a cúspide posterior, contribuindo para a RM atrial funcional (58). Também foi descrito que o remodelamento insuficiente da cúspide pela dilatação do anel, mais que apenas a dilatação do anel, está fortemente associada à gravidade da RM (Figura 4) (17).

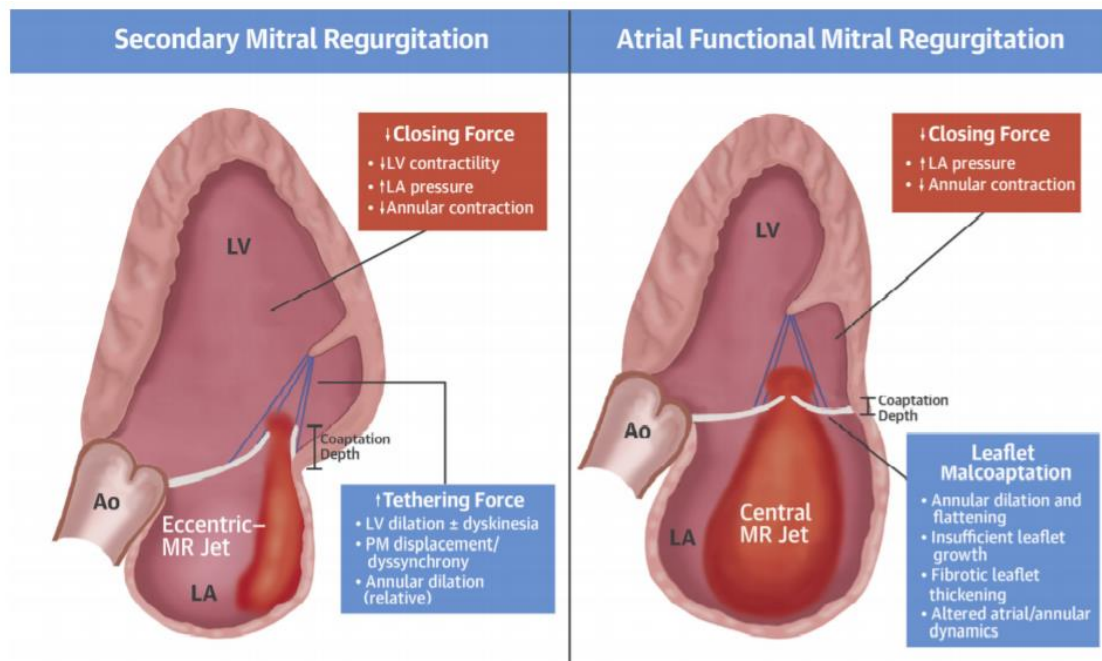


Figura 4: Regurgitação mitral secundária versus regurgitação mitral atrial funcional. (Fonte: Deferm, S. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(19):2465–76.)

Como a avaliação clínica da RM secundária é limitada, o ecocardiograma é exame fundamental, pois fornece informações sobre a etiologia e quantifica a sua gravidade. A cineangiocoronariografia tem papel importante no diagnóstico de doença arterial coronária obstrutiva. Exames para avaliação de viabilidade miocárdica podem ser úteis em pacientes com RM isquêmica, nos quais há programação de revascularização miocárdica.

O principal sintoma da RM secundária é dispneia, a qual pode decorrer da disfunção ventricular esquerda e/ou da RM associada. O manejo da RM secundária é direcionado à cardiomiopatia subjacente e visa o remodelamento ventricular reverso por meio de terapias que melhoram a sobrevida com forte efeito na redução da gravidade da RM (16). Essas terapias incluem inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores do receptor da angiotensina, betabloqueadores, antagonistas da aldosterona, bloqueadores do receptor da angiotensina combinados com inibidores da neprilisina, dinitrato de hidralazina / isossorbida, terapia de ressincronização cardíaca e revascularização do miocárdio na presença de isquemia (59).

Pacientes com sintomas persistentes, a despeito de tratamento clínico otimizado, devem ser considerados para intervenção valvar (43). Essa intervenção deve ser individualizada e discutida em *Heart Team*, pois não há evidências de que a intervenção na VM altera a história natural na RM secundária. Em pacientes com RM isquêmica grave, candidatos à cirurgia de revascularização miocárdica, a abordagem simultânea da valvopatia mitral deve ser considerada (47). Em pacientes com RM não isquêmica, a indicação de intervenção valvar é mais restrita. Estudos recentes estão avaliando o benefício da intervenção transcaterter em pacientes com RM secundária que permanecem sintomáticos após otimização do tratamento clínico (60,61). Mais estudos são necessários para identificar os pacientes que mais irão se beneficiar desta estratégia.

A RM atrial funcional está associada à insuficiência cardíaca com fração de ejeção do VE preservada e/ou FA e sua ocorrência determina pior desfecho. Seu manejo não está completamente compreendido, principalmente devido à falta de dados nessa população. O sucesso do tratamento da RM atrial funcional pode consistir em estratégias adotadas precocemente que previnem a dilatação do AE e restauram o ritmo sinusal (17).

2.5 Avaliação ecocardiográfica da regurgitação mitral

O ecocardiograma transtorácico é recomendado como a modalidade de imagem de primeira linha para avaliação da RM permitindo definir a anatomia da VM, incluindo etiologia e mecanismo, sua gravidade, assim como hemodinâmica e consequências ventriculares (62). Sempre que for necessário um refinamento diagnóstico adicional, o ecocardiograma transesofágico é indicado.

A ecocardiografia bidimensional (2D) desempenha um papel essencial na avaliação da gravidade da RM (62). Qualitativamente, a imagem de fluxo em cores (Figura 5) é a maneira mais comum de avaliar a gravidade da RM. Semiquantitativamente, a medida da *vena contracta* (Figura 6) é bastante útil. Quantitativamente, o método de convergência de fluxo (Figura 7) é a abordagem mais

recomendada sempre que possível. As dimensões das câmaras esquerdas (Figura 8) também contribuem para a avaliação da gravidade da RM. Os critérios de RM grave estão descritos na tabela 1.

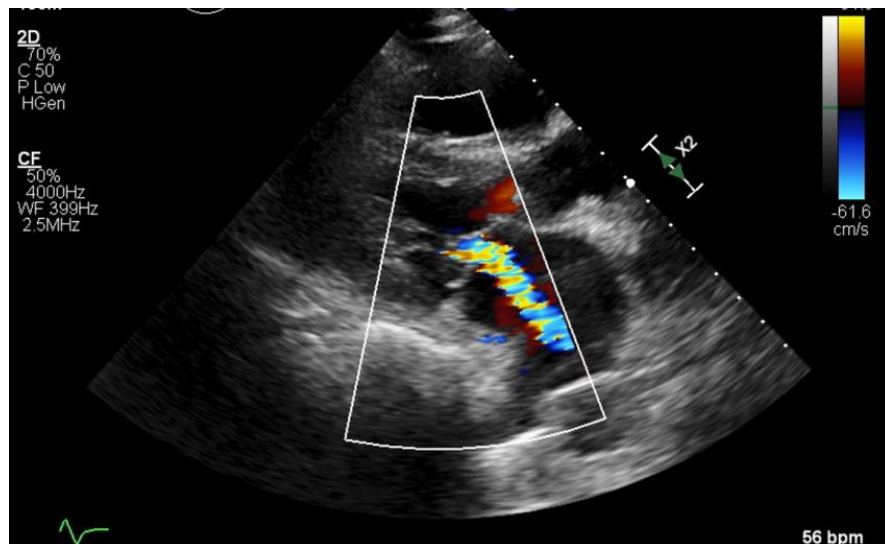


Figura 5: Imagem ecocardiográfica 2D na visão paraesternal eixo longo da valva mitral reumática evidenciando o jato de RM pelo Doppler colorido. Ambas as cúspides, assim como o aparato subvalvar, estão espessados. O átrio esquerdo está aumentado.

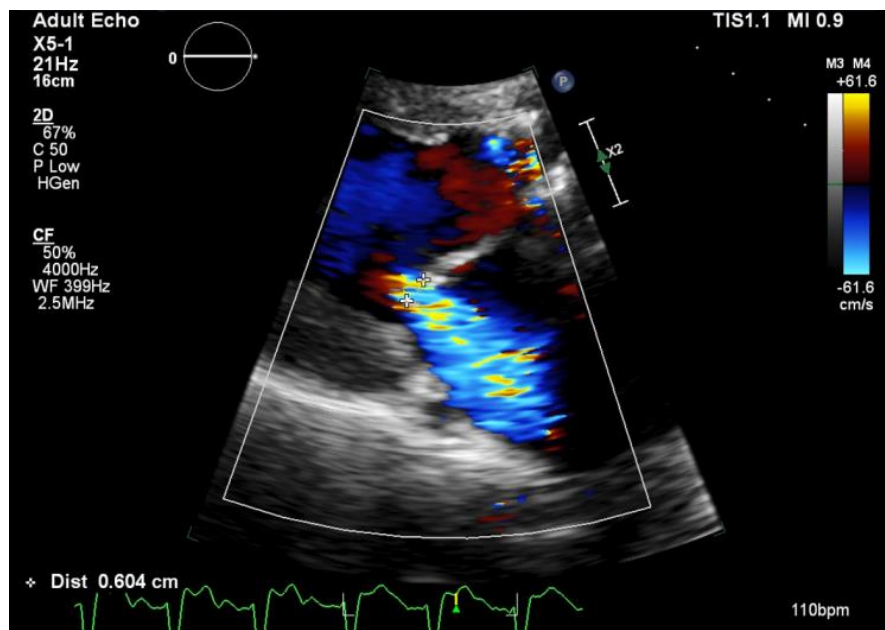


Figura 6: Imagem ecocardiográfica 2D na visão paraesternal eixo longo da valva mitral reumática evidenciando o jato de RM pelo Doppler colorido com medida da *vena contracta*. A medida da *vena contracta* mostra RM moderada.

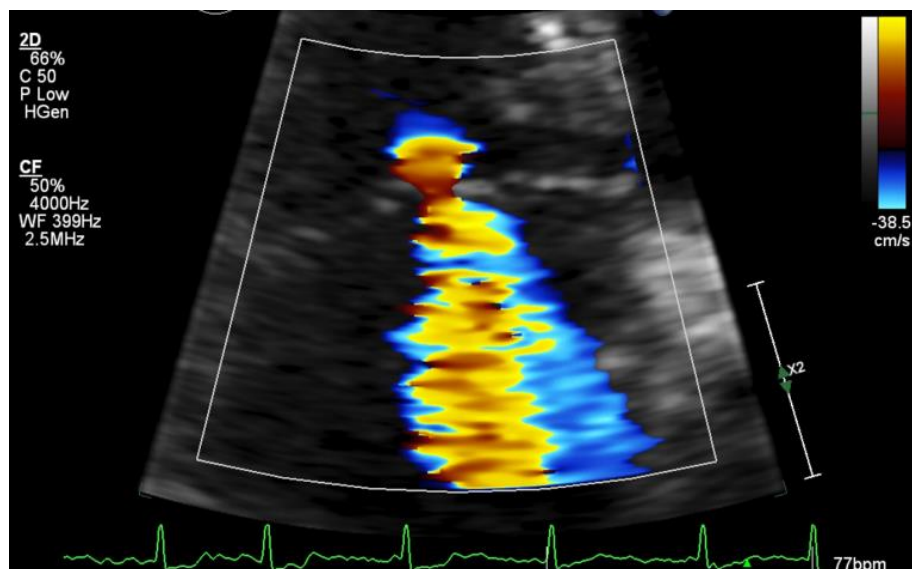


Figura 7: Imagem ecocardiográfica 2D na visão apical 4 câmaras da valva mitral reumática, modo zoom, do jato de RM pelo Doppler colorido ajustado para a medida do raio do método PISA.

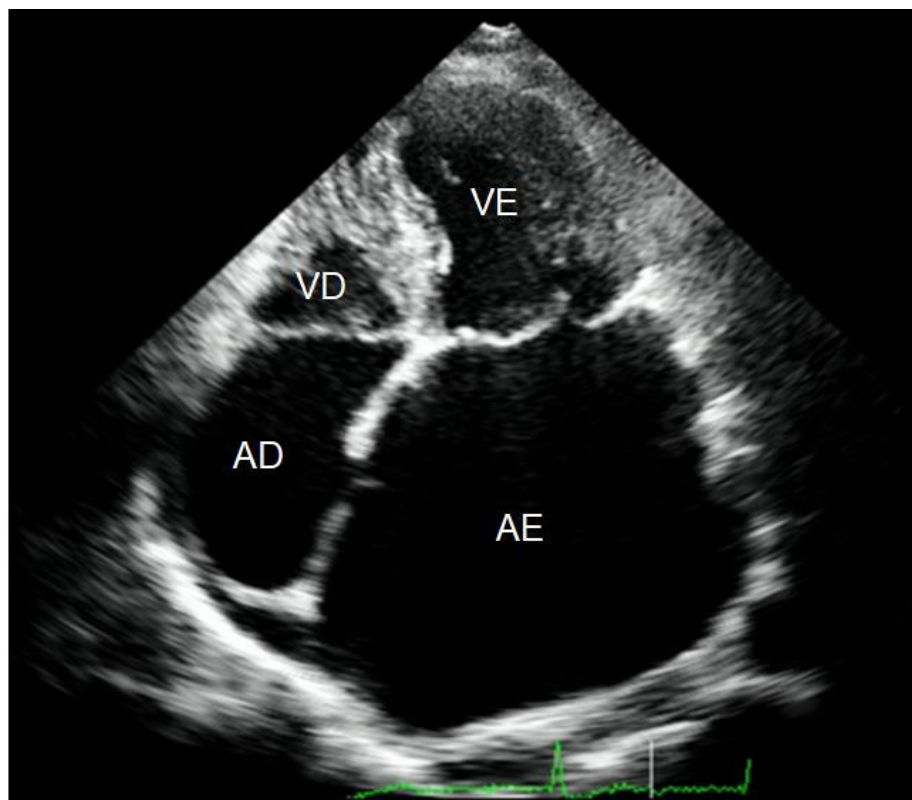


Figura 8: Imagem ecocardiográfica 2D na visão apical 4 câmaras evidenciando aumento importante do átrio esquerdo associado a acometimento reumático da valva mitral. AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; AD: átrio direito; VD: ventrículo direito.

Critérios	RM primária
Qualitativos	
Morfologia da valva mitral	<i>Flail</i> da cúspide, ruptura de músculo papilar, retração grave, perfuração
Área do jato fluxo colorido	Jato central largo ($\geq 50\%$ do AE) ou excêntrico
Doppler contínuo do jato	Holosistólico, denso, triangular
Semiquantitativos	
<i>Vena contracta</i> , mm	≥ 7 mm
Fluxo veia pulmonar	Fluxo sistólico reverso
Fluxo mitral	Onda E dominante > 1.2 m/s
TVI mitral/TVI aórtica	> 1.4
Quantitativos	
EROA, mm ² (PISA)	≥ 40 mm ²
Volume regurgitante, mL/bat	≥ 60 ml
Fração regurgitante, %	≥ 50 %
Estrutural	
Tamanho do VE	Diâmetro VEs ≥ 40 mm
Tamanho do AE	Diâmetro ≥ 55 mm ou Volume ≥ 60 ml/m ²

Tabela 1: Critérios de RM grave baseado no ecocardiograma 2D (AE: átrio esquerdo; EROA: área do orifício regurgitante efetivo; RM: regurgitação mitral; VE: ventrículo esquerdo).

A ecocardiografia 3D supera as limitações atuais da ecocardiografia 2D por uma medida direta da área da *vena contracta* através da planimetria direta no plano perpendicular à direção do jato regurgitante sem suposições geométricas (63). No entanto, não está claro se essas medições fornecem informações incrementais para prever o resultado após o tratamento.

A avaliação da etiologia e mecanismo da RM é essencial para definição da abordagem valvar. A ecocardiografia 3D fornece valor adicional nesta avaliação, contribuindo para a compreensão do remodelamento estrutural e da inter-relação entre a valva mitral e as câmaras cardíacas esquerdas na RM. A avaliação da natureza dinâmica da fisiologia e fisiopatologia do anel mitral na RM por ecocardiograma transesofágico 3D em tempo real está oferecendo novos *insights* sobre os seus mecanismos (64) (Figura 9).

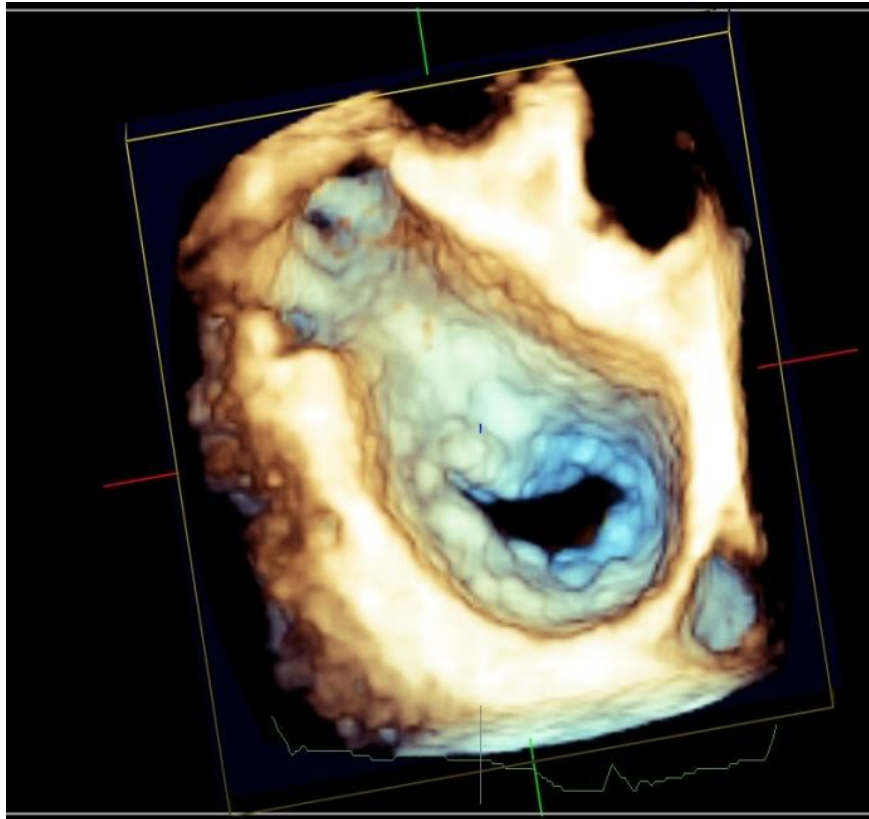


Figura 9: Valva mitral com dupla lesão pelo ecocardiograma 3D. Imagem da valva mitral ao ecocardiograma transesofágico 3D, modo zoom, mostrando fusão das comissuras, espessamento das cúspides valvares com restrição da mobilidade valvar, resultando em estenose associada à regurgitação valvar.

Estudos recentes de mecanismo de RM com ecocardiografia 3D demonstram a importância da geometria do anel valvar e das cúspides na determinação da gravidade da lesão regurgitante. Pacientes com RM apresentam dilatação do anel, definido por aumento da sua área, circunferência e diâmetros, e remodelamento das cúspides, definido por aumento de suas áreas. Na RM reumática, observa-se menor área da cúspide posterior e conseqüente maior razão entre as áreas das cúspides anterior e posterior. O índice de esferecidade, razão entre os diâmetros ântero-posterior e mediolateral do anel, foi maior entre os reumáticos, porém sem significância estatística. O maior diâmetro anteroposterior do anel e o menor ângulo do *teting* da cúspide posterior mostraram se correlacionar com a gravidade da RM medida pela área do orifício regurgitante efetivo (65).

Na RM atrial funcional, observa-se progressivo achatamento do anel mitral com perda da sua forma de selim não planar. As cúspides apresentaram maior área e maior volume de *teting*. A gravidade da RM definida pela área do orifício regurgitante efetivo se correlacionou a maior área e circunferência do anel valvar e apresentou como fatores de risco independentes a área do anel, volume do *teting* e razão altura do anel sobre diâmetro mediolateral (66).

3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

No presente estudo, hipotetizou-se que existe um componente funcional para a progressão da RM na fase avançada da CR decorrente de fatores diversos, incluindo remodelamento das câmaras cardíacas esquerdas, FA, lesões valvares associadas e turbilhonamento do fluxo sanguíneo (*shear stress*). O padrão morfológico do acometimento reumático valvar mitral contribui especialmente para a lesão primária valvar. Dessa forma, o presente estudo acompanhou uma coorte com CR composta por adultos para analisar a história natural da RM reumática, excluindo os casos com piora da RM decorrente de intervenção valvar.

4 OBJETIVOS

4.1 Geral

Determinar a incidência e os fatores associados à progressão da regurgitação mitral nos pacientes com acometimento reumático da valva mitral.

4.2 Específicos

1. Definir o impacto da progressão da RM nos desfechos clínicos em longo prazo.
2. Avaliar o papel da fibrilação atrial de início recente na progressão da RM.

5 METODOLOGIA

5.1 Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal, sem interferência no tratamento.

5.2 Local de desenvolvimento do estudo

O local da pesquisa foi o Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Os exames clínicos, propedêutica complementar e o acompanhamento dos pacientes também foram realizados neste serviço.

5.3 População

Os pacientes foram recrutados prospectivamente de um centro terciário de valvopatia entre aqueles encaminhados rotineiramente para tratamento de CR de 2011 a 2021. Pacientes com valvopatia mitral reumática com RM trivial, leve ou moderada associada a qualquer grau de EM com base na presença de características reumáticas típicas por critérios ecocardiográficos foram inicialmente elegíveis para o estudo (Figura 10). Os critérios de exclusão incluíram RM grave na entrada no estudo ou após VMP, doença valvar aórtica significativa associada e ausência de avaliação ecocardiográfica de RM no último acompanhamento. Entre os 694 pacientes inicialmente elegíveis para o estudo, 539 preencheram os critérios de inclusão e foram incluídos.

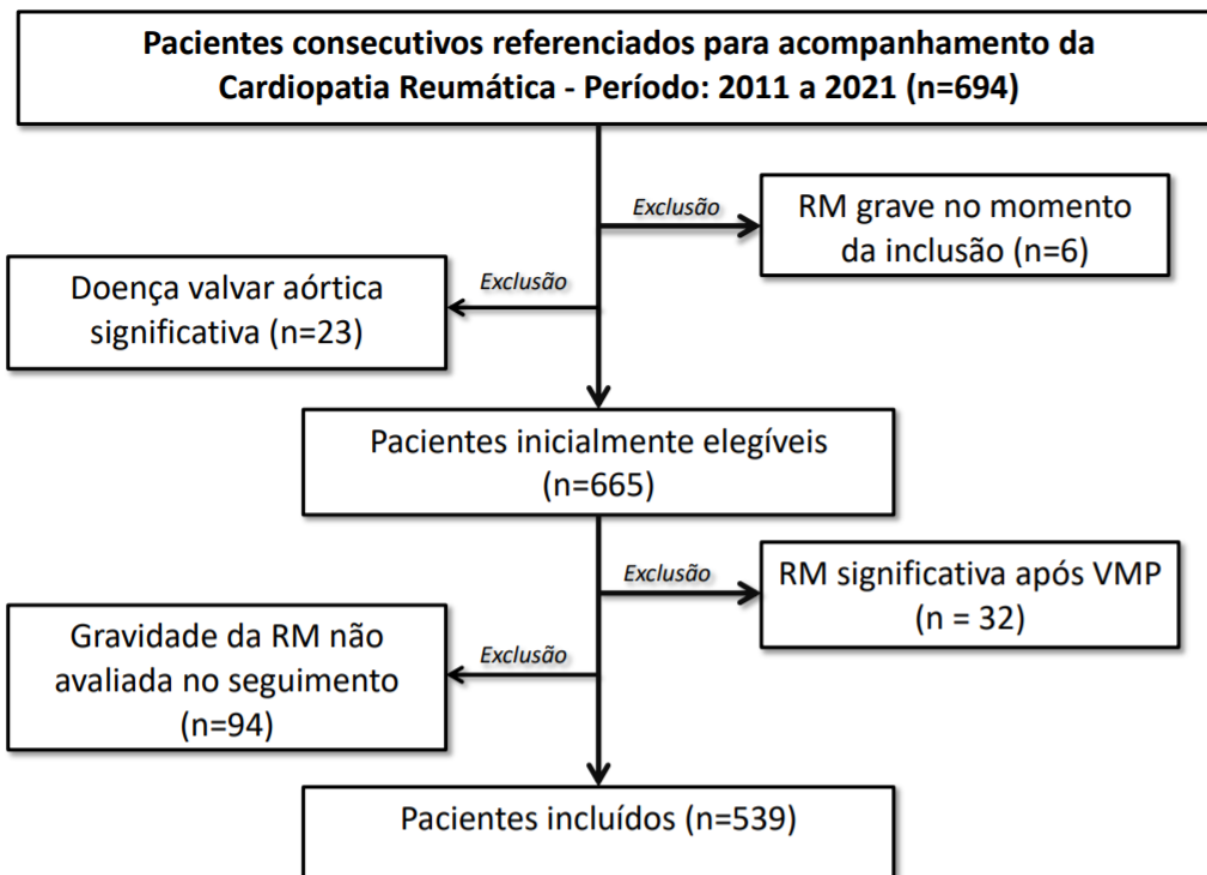


Figura 10: População estudada.

Dados clínicos foram obtidos de todos os pacientes, incluindo informações sobre dados sociodemográficos, classe funcional de acordo com *New York Heart Association* (NYHA), insuficiência cardíaca direita e medicamentos atuais. A FA foi diagnosticada com base na história de FA permanente, corroborada por eletrocardiograma anterior de 12 derivações. O diagnóstico de FA de início recente em pacientes com ritmo sinusal à entrada no estudo foi confirmado por eletrocardiograma de 12 derivações. Todos os pacientes deram consentimento informado por escrito e o protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética institucional (No. 3.586.751).

5.3.1 Cálculo Amostral

O cálculo amostral foi realizado para se determinar o valor da FA na progressão da RM nos pacientes com CR. Baseando-se nos resultados preliminares obtidos para a qualificação, a prevalência de progressão da RM foi de 10%, com uma proporção de fibrilação atrial de 61% nos pacientes que progrediram e de 39% nos que não progrediram a RM. O *hazard ratio* (HR) da FA na predição de progressão foi de 2,5. Considerando-se erro alfa de 0,05, poder estatístico de 80% obteve-se uma amostra de 393 pacientes.

5.4 Estudo ecocardiográfico

O estudo ecocardiográfico, utilizando o ecocardiograma 2D e Doppler, foi realizado em todos os pacientes no momento da inclusão e no acompanhamento, usando equipamento disponível comercialmente (iE33 ou EPIQ 7).

As medidas das dimensões e função do VE foram avaliadas conforme recomendado (67). A RM foi classificada como ausente/traço, leve, moderada ou grave utilizando uma avaliação integral (62). Os parâmetros usados para graduar a RM incluíram largura da *vena contracta*, volume regurgitante e área do orifício regurgitante efetivo, avaliação qualitativa do jato de fluxo colorido e, quando disponível, o sinal do fluxo venoso pulmonar. A RM foi graduada como moderada ou grave baseada principalmente na área do orifício regurgitante efetivo de 0,20 – 0,39 cm² e $\geq 0,4$ cm², respectivamente. A área valvar mitral foi medida por planimetria direta. Os gradientes de pressão diastólica transmitral de pico e médio foram medidos a partir de perfis Doppler registrados no corte apical de quatro câmaras. A presença e gravidade da regurgitação tricúspide foram avaliadas de acordo com as diretrizes (62). A velocidade da regurgitação tricúspide foi registrada a partir do Doppler de onda contínua e usada para determinar a pressão sistólica da artéria pulmonar usando a equação de Bernoulli modificada. O volume do AE foi avaliado pelo método biplano área-comprimento a partir dos cortes apicais de duas e quatro câmaras. Todos os resultados foram baseados na média de três medidas para pacientes em ritmo sinusal e cinco medidas para pacientes em FA.

5.5 Desfechos

O desfecho primário do estudo foi progressão da RM definida como um aumento de um grau na gravidade da RM à entrada no estudo até o último ecocardiograma de acompanhamento. Os pacientes em que a RM não evoluiu, mas morreram ou foram submetidos à troca da VM foram censurados no momento dos eventos e também analisados considerando esses eventos como riscos competitivos (68). Os pacientes submetidos à VMP foram censurados no momento do procedimento e a RM pós-procedimento não foi considerada como progressão.

5.6 Pesquisa e normatização bibliográfica

A pesquisa bibliográfica foi realizada por meio de ferramentas de busca utilizando-se as seguintes palavras-chave na língua inglesa: febre reumática, cardiopatia reumática, valvopatia mitral reumática, estenose mitral, regurgitação mitral, ecodopplercardiograma, intervenção valvar, troca valvar. A base de dados consultada foi o portal de literatura biomédica Publicações Médicas (PUBMED), disponível na internet. Os artigos incluídos como referências bibliográficas foram escolhidos após pesquisa de publicações indexadas nas áreas de interesse, de 1970 a 2021.

5.7 Análise estatística

As variáveis categóricas foram expressas em números e porcentagens e comparadas por meio dos testes qui-quadrado ou exato de Fisher, conforme apropriado. Os dados contínuos foram expressos como média \pm DP e comparados pelo teste t de Student não pareado ou teste de Mann-Whitney, conforme apropriado.

A taxa de incidência de progressão de RM foi calculada dividindo-se o número de progressão pelo número de pessoas-anos de acompanhamento calculados desde a entrada no estudo até a data da morte ou troca valvar mitral ou último ecocardiograma de acompanhamento.

Os preditores de progressão da RM foram avaliados usando 2 modelos de regressão. O primeiro foi o modelo de riscos proporcionais de Cox, no qual os pacientes foram censurados no momento da morte ou troca da VM se não fosse precedida por progressão da RM. O segundo modelo foi o de risco competitivo Fine-Gray, no qual a progressão da RM foi o evento primário e a morte ou troca da VM foram os riscos competitivos (68) que podem impedir a progressão da regurgitação valvar. Os coeficientes de regressão estimados para cada variável foram comparados entre os 2 modelos para avaliar se havia diferenças na direção de sua associação com a taxa de progressão da RM (derivada do modelo de Cox) versus sua incidência (derivada do modelo Fine-Gray). Resíduos de Schoenfeld foram usados para verificar a suposição de riscos proporcionais.

A progressão da RM em longo prazo de acordo com o ritmo cardíaco foi estimada pelo método de Kaplan-Meier e comparada pelo teste log-rank. A análise estatística foi realizada utilizando o Statistical Package for Social Sciences for Windows, versão 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) e R for Statistical Computing versão 3.6.3 (R Foundation, Viena, Áustria).

5.8 Aspectos éticos

O estudo não propôs nenhuma alteração no tratamento dos pacientes e não alterou a rotina do acompanhamento clínico e indicação de abordagem valvar do hospital. Assim não houve risco terapêutico adicional aos participantes, que permanecem em acompanhamento no serviço de cardiologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

6 RESULTADOS

Os resultados e a discussão serão apresentados na forma de artigo científico.

6.1 Artigo Científico

Progression of Mitral Regurgitation in Rheumatic Valve Disease: Role of Left Atrial Remodeling

Nayana FA Gomes, MD¹; Vicente Rezende Silva, MD¹; Robert A Levine, MD²; William AM Esteves, MD,PhD¹; Marildes Luiza de Castro, MD¹; Livia SA Passos, PHD³ Jacob P. Dal-Bianco, MD²; Alexandre Negrão Pantaleão¹, Jose Luiz Padilha da Silva, PhD⁴, Timothy C Tan, MD, PhD⁵; Walderez Dutra, PhD⁶, Elena Aikawa, MD; PhD³; Judy Hung, MD², and Maria Carmo P Nunes, MD,PhD¹

¹Hospital das Clinicas, School of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

²Cardiac Ultrasound Lab, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

³The Center for Excellence in Vascular Biology, Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

⁴Department of Statistics, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

⁵Department of Cardiology, Blacktown Hospital, University of Western Sydney, NSW, Australia

⁶Department of Morphology, Institute of Biological Sciences, Federal University of Minas Gerais, and National Institutes for Science and Technology, Belo Horizonte, MG, Brazil

Address for correspondence: Prof. Maria Carmo P Nunes

Department of Internal Medicine, School of Medicine of the Federal University of Minas Gerais. Av. Professor Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, 30130 100 – Belo Horizonte, MG, Brazil

Phone: +55 31 3409-9746 Fax: +55 31 34099437

Email: mcarmo@waymail.com.br

INTRODUCTION

Rheumatic heart disease (RHD) remains a serious global health concern as the leading cause of cardiovascular death in children and young adults (1, 2). The prevalence of RHD has been rising steadily since 1990, reaching 40.5 million in 2019 and accounting for 306,000 deaths annually as a consequence of severe valvular disease (3). Mitral regurgitation (MR) is the most common valvular abnormality at the early RHD stages, usually associated with ongoing inflammatory rheumatic activity in children (4-7). This pure MR may resolve with effective treatment of the acute carditis and continued prophylactic therapy. In the late time course, MR is often associated with stenosis owing to intrinsic valvular lesions including fibrosis with retracted leaflets, restricted mobility, and commissural fusion (8).

Although the mechanism by which MR develops in RHD is primarily related to structural impairment of the mitral valve apparatus (8), longstanding volume overload with left-sided chamber alterations may trigger the development of secondary MR (9). Moreover, in the presence of atrial fibrillation (AF), which often occurs in patients with rheumatic mitral valve (MV) disease, MR may also arise as a consequence of left atrial (LA) enlargement and mitral annular dilatation. Functional MR in patients with AF has been increasingly recognized (10-12). However, whether mitral annular dilatation causes MR in patients without left ventricular dysfunction remains controversial.

There is a growing awareness that MR continues to progress over time as the increased volume load on the left ventricle and LA results in geometric changes that lead to a further increase in the severity of MR (13, 14). Additionally, the most common pattern of MV pathology in middle-aged adults with RHD is mixed MV disease, which begets LA enlargement (8, 15). Taken together, both primary and secondary MR may coexist in the setting of RHD, which may have impact on MR progression. However, because of the paucity of data available on progression of rheumatic MR, the underlying mechanisms are not certain.

Previous studies addressing the progression of MR in adult patients with RHD have focused mainly on MR following valvuloplasty (16-20). In this context, the progression and prognosis is variable depending on the mechanism by which MR develops. We

previously showed that MR originated at the site of commissural split or at the central orifice of the valve and remains stable over time. On the other hand, MR due to leaflet tearing at central scallop location or subvalvular damage result in severe adverse hemodynamics requiring immediate surgery (20). However, there is a lack of studies on the natural history of rheumatic MR without intervention, as it requires large cohorts of patients with repeated echocardiograms, and long-term follow-up. To fill these gaps of knowledge, we sought to investigate the incidence and predictors of MR progression in a substantial population of RHD patients.

METHODS

Study population

Patients were recruited prospectively from a tertiary center for heart valve disease among those routinely referred for management of RHD from 2011 to 2021. Patients with rheumatic MV disease with trivial, mild or moderate MR associated with any degree of mitral stenosis based on the presence of typical rheumatic features by echocardiography criteria (21) were initially eligible for the study (Study flow is shown in Figure 1). Exclusion criteria included severe MR at baseline or following percutaneous mitral valvuloplasty, associated significant aortic valve disease, and no echocardiographic assessment of MR at last follow-up. Among 694 patients initially eligible for the study, 539 fulfilled the inclusion criteria and were enrolled.

Clinical data were obtained from all patients, including information on sociodemographic data, NYHA functional class, right-sided heart failure and current medications. Atrial fibrillation was diagnosed based on a history of permanent atrial fibrillation, supported by past 12-lead electrocardiogram. A diagnosis of new onset AF in patients with sinus rhythm at the time of enrollment in the study was confirmed by 12-lead electrocardiogram. All patients gave written informed consent, and the study protocol was approved by the UFMG institutional ethics committee (No. 3.586.751).

Echocardiography

Comprehensive two-dimensional (2D) and Doppler echocardiographic examinations were performed in all patients at baseline and at follow-up using a commercially available echocardiography machines. Measures of left ventricular dimensions and function were assessed as recommended (22). MR was graded as none/trace, mild, moderate, or severe by using an integrative approach including (23). Parameters used to grade MR included the *vena contracta* width, regurgitant volume and effective orifice area, qualitative assessment of the color flow jet, and, when available, the pulmonary venous flow signal. Mitral valve area was measured using direct planimetry. Peak and mean transmitral diastolic pressure gradients were measured from Doppler profiles recorded in the apical four-chamber view. The presence and severity of tricuspid regurgitation was evaluated according to guidelines (23). The tricuspid regurgitant velocity was recorded with continuous-wave Doppler imaging and used to determine the systolic pulmonary artery pressure using the modified Bernoulli equation. Left atrial volume was assessed by the biplane area-length method from apical 2- and 4-chamber views. All results were based on the average of three measurements for patients in sinus rhythm and five measurements for patients in AF.

Definition of mitral regurgitation progression

Progression of MR was defined as an increase of one grade in MR severity from baseline to the last follow-up echocardiogram. Patients in whom MR did not progress but died or underwent MV replacement were censored at the time of the events and also analyzed considering these events as competing risks (24). Patients who underwent percutaneous mitral valvuloplasty were censored at the time of the procedure and post-procedural MR was not considered as progression.

Statistical Analysis

Categorical variables were expressed as numbers and percentages and were compared by using chi-square or Fisher exact tests as appropriate. Continuous data

were expressed as mean \pm SD and were compared by using unpaired Student's t-test or Mann-Whitney test as appropriate.

The incidence rate of MR progression was calculated by dividing the number of progression by the person-years of follow-up calculated from the baseline until either the date of death or MV replacement or last follow-up echocardiogram.

Predictors of MR progression were assessed using 2 regression models. The first was the Cox proportional hazards model in which patients were censored at time of death or MV replacement if it was not preceded by MR progression. The second model was the Fine-Gray competing risk model in which MR progression was the primary event and death or MV replacement were the competing risks (24) that may prevent progression of the valve regurgitation. The estimated regression coefficients for each variable were compared between the 2 models to examine whether there were differences in the direction of their association with the rate of MR progression (derived from the Cox model) versus its incidence (derived from the Fine-Gray model) (24). Schoenfeld residuals were used to check the proportional hazards assumption.

Long-term MR progression according to cardiac rhythm were estimated by the Kaplan–Meier method and compared by the log-rank test. Statistical analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences for Windows, version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) and R for Statistical Computing version 3.6.3 (R Foundation, Vienna, Austria).

RESULTS

Patient characteristics

Our final cohort consisted of 539 patients, age of 46.2 ± 12 years, and 454 patients were women (83%). Baseline demographic and clinical characteristics according to MR progression are summarized in Table 1. At baseline, trivial MR was detected in 80 patients (15%), mild MR in 416 (77%), and moderate in 43 (8%). Most of the patients were in NYHA classes I or II (64%), whereas 194 (36%) patients were in NYHA classes III or IV at presentation. One hundred and sixteen patients (22%) presented with right-

sided heart failure. The medications most frequently used were beta-blockers (74% of cases) followed by diuretics (69% of cases).

In the overall population, the left atrium was severely dilated, with mean volume of 54 mL/m² in the patients in sinus rhythm compared with 74 mL/m² in AF (p<0.001). One hundred and thirty-five patients (25%) had a history of hypertension and 3% of diabetes. The majority of patients had no comorbidities.

Regarding baseline echocardiographic characteristics, patients who progressed had larger left ventricular chamber dimensions, LA volume, and lower ejection fraction. Of note, the severity of the associated mitral stenosis was similar between the patients with mean valve area of 1.1 cm² in those patients who progressed or did not. Baseline echocardiographic features according to MR progression are summarized in Table 2.

At a mean follow-up time of 4.2 years (IQR: 1.2 to 6.9 years), 54 patients (10%) displayed MR progression. The majority of the patients progressed from mild to moderate MR (n=42, 77.8%), mild to severe (n=6, 11.1%), trivial MR to moderate (n=3, 5.5%) and other 3 patients (5.5%) from moderate to severe MR. Patients who progressed MR were older compared with those who did not progress. Permanent AF at baseline was found in 173 patients, more frequent in patients who had MR progression.

Predictors of MR progression

The overall incidence of MR progression was 2.4 per 100 patient-years. During the follow-up, 120 patients underwent cardiac surgery for MV replacement and 27 patients died, being 23 cardiovascular-related and 4 non-cardiovascular-related deaths (Figure 2). In the Cox proportional hazard regression model, older age, the presence of atrial fibrillation, and larger LA volume were univariately associated with MR progression. Interestingly, prior mitral valvuloplasty, including either percutaneous or surgical intervention, was inversely associated with MR progression. The severity of tricuspid regurgitation was not associated with MR progression (Table 3).

As death and MV replacement constitute a competing risk that may preclude the natural progression of MR, time-to-event analyses were performed considering competing risks. In the Cox proportional hazard regression model, MR progression was the primary outcome and patients who underwent MV replacement or died were censored. In the Fine-Gray model, MV replacement and death were analyzed as a competing event (Table 4). In the multivariable models, age and LA volume were independent predictors of MR progression during follow-up (Table 3 and 4). In the model with LA volume, AF was no longer a predictor of MR progression. The severity of TR regurgitation was included in the model as this entity is also associated with AF and right atrial dilation. For all variables included, the direction of the association was similar for the rate (Cox model) and incidence (Fine-Gray model) of MR progression. The hazard ratios of each predictor comparing Cox and Fine-Gray models are shown in Figure 3.

In the subset of patients in sinus rhythm, 59 patients showed onset of AF during the course of the follow-up, which was associated with MR progression (HR 2.682; 95% CI 1.133 - 6.350). Of note, the risk of MR progression was higher in patients with permanent AF at enrollment (HR 4.549; 95% CI 2.148 - 9.631) compared with those who had new-onset of AF during the follow-up (HR 2.447; 95% CI 1.035 - 5.788) (Figure 4). As expected, patients with new onset of AF displayed larger LA volume compared with the patients who remained in sinus rhythm (61 and 54 mL/m², respectively).

DISCUSSION

The natural history of MR varies according to the time course of RHD. While MR in acute carditis may resolve with the control of inflammatory changes, MR at the late disease stages tends to progress over time, which in turn leads to clinical complications (25, 26). The present study showed that in RHD, progression of MR occurs over time with the overall incidence of 2.4 events of progression per 100 patient-years. Age and LA enlargement were major independent determinants of the progression of MR. New onset AF during the course of the follow-up was associated with MR progression. The study accounts for competing risks to conduct time-to-event analyses appropriately of MR incidence in RHD patients with mixed MV disease.

Primary MR progression

The severity of primary MR may increase over time as a consequence of adverse remodeling of the left atrium and ventricle (27). The degree of regurgitation is an essential determinant of the hemodynamic changes, remodeling of left-sided chambers, and poor outcome. A previous study including primary MR, mainly valve prolapse, showed that progression of MR is variable and determined by progression of lesions or mitral annulus size (28). The most important determinant of marked aggravation of MR is the occurrence of a new flail leaflet followed by increase in annular diameter, which results in reduced leaflet coaptation. Another study evaluating patients with MV prolapse demonstrated that only mitral annular diameter is a predictor of progression to severe MR (29).

Data on MR progression in patients with RHD are scarce and limited to acute carditis or MR related to percutaneous valve intervention (8, 16-18, 20, 25). In the setting of RHD, given the presence of mixed MV disease, mitral annular enlargement may be induced by both left ventricular and atrial enlargement, which contribute to aggravate the MR severity over time. However, as we included only non-severe MR, the impact of volume overload on adverse remodeling of the left ventricle might be lower than in severe MR. Additionally, combined valve disease often occurs in RHD and patients may undergo valve replacement for stenosis as the predominant lesion, which influence the natural history of MR progression in the native valve. To address this issue, MV replacement was considered a competing risk that may preclude the occurrence of progression, avoiding biased estimates of progression risk with traditional time-to-event methods (30). The Fine-Gray model constitutes a tool that determines a sub-distribution in a correct way of the role of risk factors, thus taking into account the competition between pairs of events (31).

Significant regurgitant lesion in rheumatic MV has long been considered merely an anatomic variant of its stenotic counterpart, in which retraction of scarred valve leaflets has disrupted the integrity of the mitral seal (8, 32, 33). As the chronic rheumatic process is usually accompanied by at least some fusion of mitral commissures, the relative prevalence of pure regurgitation among hemodynamically severe MV lesions

has consistently been reported to be low (8, 34). In agreement with the literature, our population with mixed MV disease, characteristics of pure regurgitation and pure stenosis overlapped, which makes it difficult to analyze the progression of the regurgitant lesion alone (13).

Left atrial enlargement in MR: the link between primary and secondary MR

In patients with primary MR, secondary MR can also develop because LA dilation leads to mitral enlargement of the MV annulus. In this context, the overlapping of secondary MR may contribute to further overall progression of the regurgitation. Indeed, there are instances in which both primary and secondary MR are present (13).

Left atrial enlargement in MR has been reported either as a compensatory mechanism with the aim to reduce atrial and pulmonary pressure, or conversely, as a marker of poor prognosis (35). Atrial enlargement is accompanied by chronic inflammatory changes, cellular hypertrophy, and wall fibrosis, which leads to reduced compliance and increased LA pressure and risk of AF (36). This association supports the poor prognosis of patients with LA enlargement due to primary MR (36-38).

Although a number of studies reported the value of LA enlargement in predicting heart failure and death in the general population, in primary MR there are limited data on its prognostic implications (35). A large international multicenter study showed that LA diameter is independently predictive of survival in patients with chronic organic MR due to flail leaflets in sinus rhythm under medical treatment. The association between LA diameter ≥ 55 mm and outcome is independent of symptoms or left ventricular dysfunction (37). Another study included 305 patients with MV prolapse and sinus rhythm who underwent MV repair. After a mean follow-up period of 8 years, patients with an area >30 cm² presented a 2-fold increase in risk of mortality when compared with those with an area <25 cm². LA enlargement was independently predictive of long-term mortality after surgery for valve repair in sinus rhythm patients (39).

In patients with rheumatic MV disease, a chronic pressure-volume overload on the left atrium leads to a range of adaptive processes including LA remodeling (40), which

involves changes in atrial size, function, and shape. LA enlargement also reflects the intrinsic compliance of the left atrium, risk of subsequent AF, and overall disease severity. In the presence of mixed MV disease, LA is affected by both stenosis and regurgitation, which aggravates its remodeling over time with the progression of MR as a consequence of the mitral annulus size. Subsequent progression of primary rheumatic lesions should also be considered. Turbulent flow drives valvular tissue injury, continuously stimulating inflammatory processes and mechanical trauma, which contribute to perpetuate the valvular damage (8). Additionally, RHD patients often have associated AF, which may contribute to the progression of LA and annular dilation thus increasing the severity of MR. Indeed, there are cumulative evidence using three-dimensional (3D) echocardiography showing that significant secondary MR can sometimes occur in AF patients with dilatation of mitral annulus and left atrium. In the present study, 32% of the patients had permanent AF at enrollment and 11% developed AF during the follow-up. Regardless of the cardiac rhythm, LA enlargement was an important predictor of MR progression.

Study limitation

Despite providing relevant clinical information of LA remodeling and MV involvement in RHD, this study has some limitations. First, 3D analysis of MV accurately assesses morphology and regurgitation mechanisms. Leaflet remodeling, rather than crude annular dilatation is associated with the severity of functional MR in patients with AF (41). In our study, mitral annulus by 3D was not assessed and LA dilation was considered a surrogate for mitral annulus enlargement. However, previous study with 3D-transesophageal echocardiography showed that LA volume is the main predictor of mitral annulus enlargement (42). Moreover, large patient population is required to determine MR progression and 3D analysis of MV in all patients is a challenge. Second, assessment of LA function using novel parameters including LA strain may be able to detect the onset of decreasing LA compliance and contractile dysfunction that is known to occur in more advanced disease. In our study, LA function was not assessed. Indeed, atrial disease and remodeling form the basis of the atrial cardiopathy, which plays a

critical role in the pathogenesis of AF (43). Third, LV volume and pressure were not measured directly in our study, which influence the amount of MR for a given lesion under different hemodynamic conditions (44). Finally, the majority of our patients progressed to moderate MR, which may not have impact on clinical outcomes. However, the complex nature of mixed MV disease in the setting of RHD makes it necessary to consider all available data to reach a final management decision (13).

CONCLUSIONS

In patients with RHD with a full spectrum of MR severity, progression of MR occurs over time predicted by age and left atrial volume, corrected by competing risks. Left atrial enlargement may play a role in the link between primary and secondary MR in RHD patients. Assessment of MR progression may provide important insight into the long-term consequences of the disease and the rationale for patient management.

TABLES

Table 1: Demographic and clinical characteristics of the study population stratified by MR progression.

Clinical data*	No Progression (n=485)	MR Progression (n=54)	p Value
Age (years)	45.7 ± 12.1	50.0 ± 13.1	0.016
Female gender (%)	400 (83)	47 (87)	0.398
NYHA class III-IV (n/%)	179 (37)	19 (36)	0.919
Right-sided heart failure	106 (22)	14 (27)	0.399
Atrial fibrillation (n/%)	149 (31)	24 (44)	0.039
Previous valvuloplasty†	170 (35)	15 (28)	0.293
Ischemic cerebrovascular events‡	97 (20)	6 (11)	0.131
Diuretics use	339 (70)	39 (75)	0.439
Anticoagulation therapy	90 (32)	23 (36)	0.535
Heart rate (bpm)	70.1 ± 13.8	71.1 ± 12.7	0.576
Systolic blood pressure (mmHg)	117.8 ± 15.8	115.5 ± 14.5	0.332
Diastolic blood pressure (mmHg)	75.5 ± 10.9	74.7 ± 10.7	0.637

*Data are expressed as the mean value ± SD, or absolute numbers (percentage)

† Surgical commissurotomy or percutaneous valvuloplasty.

‡ Stroke or transient ischemic attack at baseline.

Table 2: Baseline echocardiographic characteristics of study population stratified by MR progression.

Echocardiographic data*	No Progression (n=485)	MR Progression (n=54)	p Value
LVDd (mm)	48.4 ± 6.0	50.5 ± 6.7	0.017
LVSD (mm)	31.6 ± 5.2	33.7 ± 6.7	0.005
LVEF (%)	58.5 ± 6.8	55.7 ± 6.9	0.009
LAV index (mL/m ²)	59.6 ± 23.9	67.9 ± 32.3	0.027
RA area (cm ²)	17.5 ± 6.9	17.0 ± 5.4	0.620
Peak gradient (mmHg)	18.3 ± 7.2	16.6 ± 6.0	0.083
Mean gradient (mmHg)	10.1 ± 4.9	9.3 ± 4.0	0.227
Mitral valve area (cm ²) †	1.14 ± 0.40	1.14 ± 0.36	0.996
SPAP (mmHg)	44.7 ± 17.0	40.3 ± 11.3	0.025
Systolic annular velocity (cm/s) ‡	10.5 ± 2.2	9.9 ± 2.1	0.048
Right ventricular FAC (%)	46.2 ± 10.1	48.7 ± 11.0	0.119
Moderate or severe TR (n/%)	77 (16)	6 (11)	0.384
C _n (mL/mmHg)	5.1 ± 1.9	5.6 ± 1.8	0.089

*Data are expressed as the mean value ± SD, or absolute numbers (percentage)

† Mitral valve area by planimetry

‡ Peak systolic velocity at the tricuspid annulus

C_n = net atrioventricular compliance; LA = left atrium; LAV = left atrial volume; LVDd = left ventricular end-diastolic diameter; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVSD = left ventricular end-systolic diameter; MR = mitral regurgitation; RA = right atrium; PAP = pulmonary artery pressure; PVR = pulmonary vascular resistance; RVFAC = right ventricular fractional area change; SPAP = systolic pulmonary artery pressure; TR = tricuspid regurgitation

Table 3: Clinical and echocardiographic characteristics associated with MR progression in patients with RHD: Cox regression model.

At baseline	Unadjusted		Multivariable model		Final model	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
Age*	1.563 (1.245 - 1.962)	0.000	1.486 (1.156 - 1.909)	0.002	1.541 (1.222 - 1.944)	0.000
Permanent AF	2.527 (1.467 - 4.354)	0.001	1.555 (0.781 - 3.095)	0.209		
LA volume index*	1.152 (1.069 - 1.241)	0.000	1.108 (1.014 - 1.211)	0.023	1.137 (1.054 - 1.226)	0.001
Prior PMV	0.453 (0.230 - 0.895)	0.023	0.493 (0.245 - 0.992)	0.047	0.479 (0.239 - 0.961)	0.038
Mild TR†	0.980 (0.291 - 3.302)	0.974	0.803 (0.235 - 2.752)	0.728		
Moderate TR	1.356 (0.310 - 5.938)	0.686	0.764 (0.160 - 3.647)	0.736		
Severe TR	0.465 (0.047 - 4.602)	0.512	0.253 (0.025 - 2.609)	0.249		

*Hazard ratio: x10

†Reference category was absence of tricuspid regurgitation

Table 4: Clinical and echocardiographic characteristics associated with MR progression in patients with RHD: Fine-Gray model.

At baseline	Unadjusted		Multivariable model		Final model	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
Age	1.340 (1.072 - 1.675)	0.010	1.327 (1.012 - 1.740)	0.041	1.327 (1.055 - 1.669)	0.016
Permanent AF	1.928 (1.138 - 3.266)	0.015	1.460 (0.720 - 2.961)	0.290		
LA volume index	1.130 (1.060 - 1.205)	0.000	1.101 (1.018 - 1.191)	0.016	1.130 (1.060 - 1.203)	0.000
Prior PMV	0.567 (0.291 - 1.102)	0.094	0.656 (0.335 - 1.285)	0.220		
Mild TR*	0.859 (0.291 - 2.539)	0.780	0.690 (0.228 - 2.087)	0.510		
Moderate TR	0.885 (0.233 - 3.352)	0.860	0.485 (0.109 - 2.169)	0.340		
Severe TR	0.194 (0.021 - 1.788)	0.150	0.104 (0.011 - 1.005)	0.051		

* Reference category was absence of tricuspid regurgitation

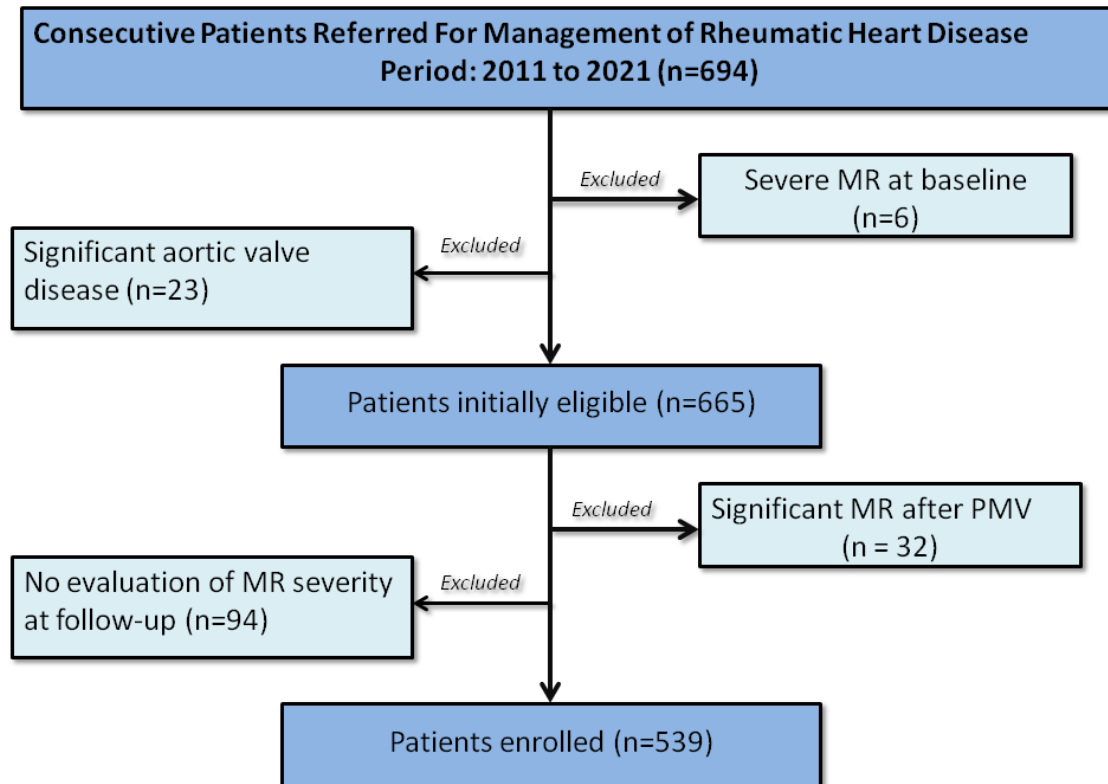
FIGURES**Figure 1:** Study population.

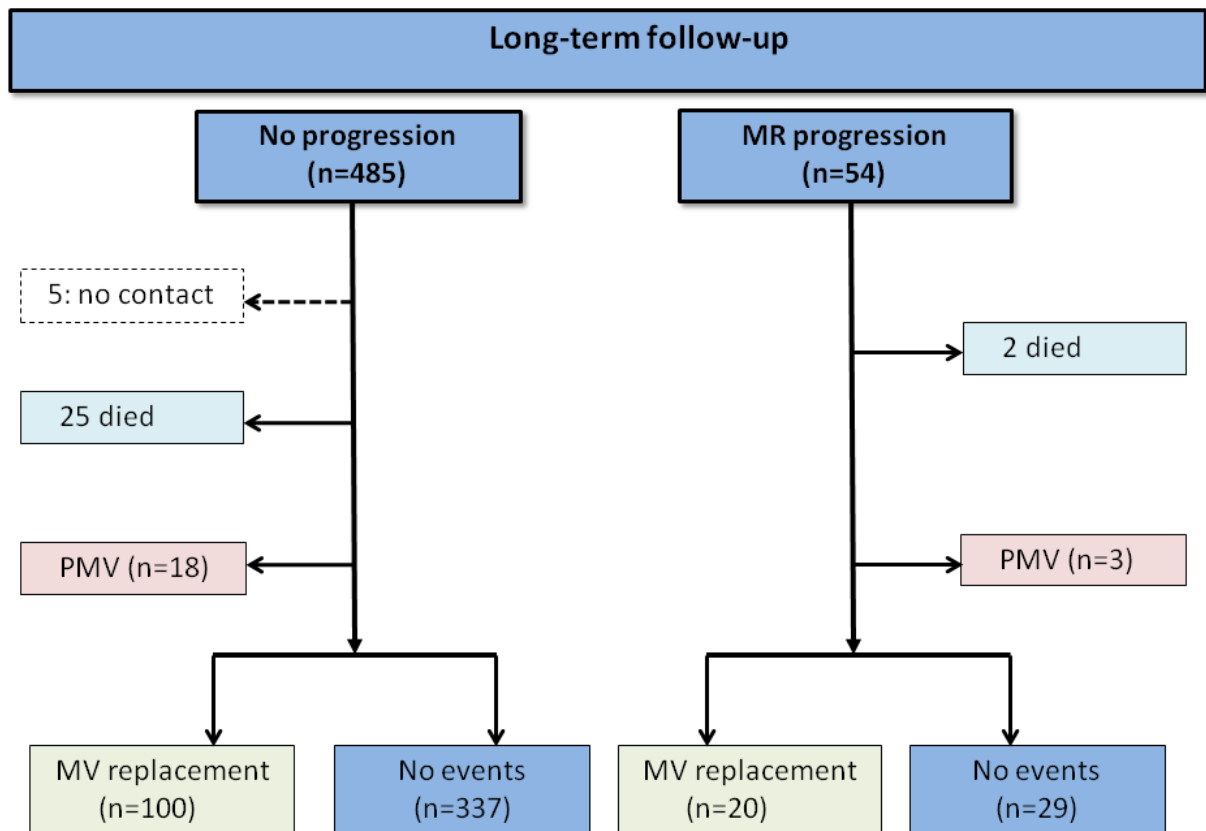
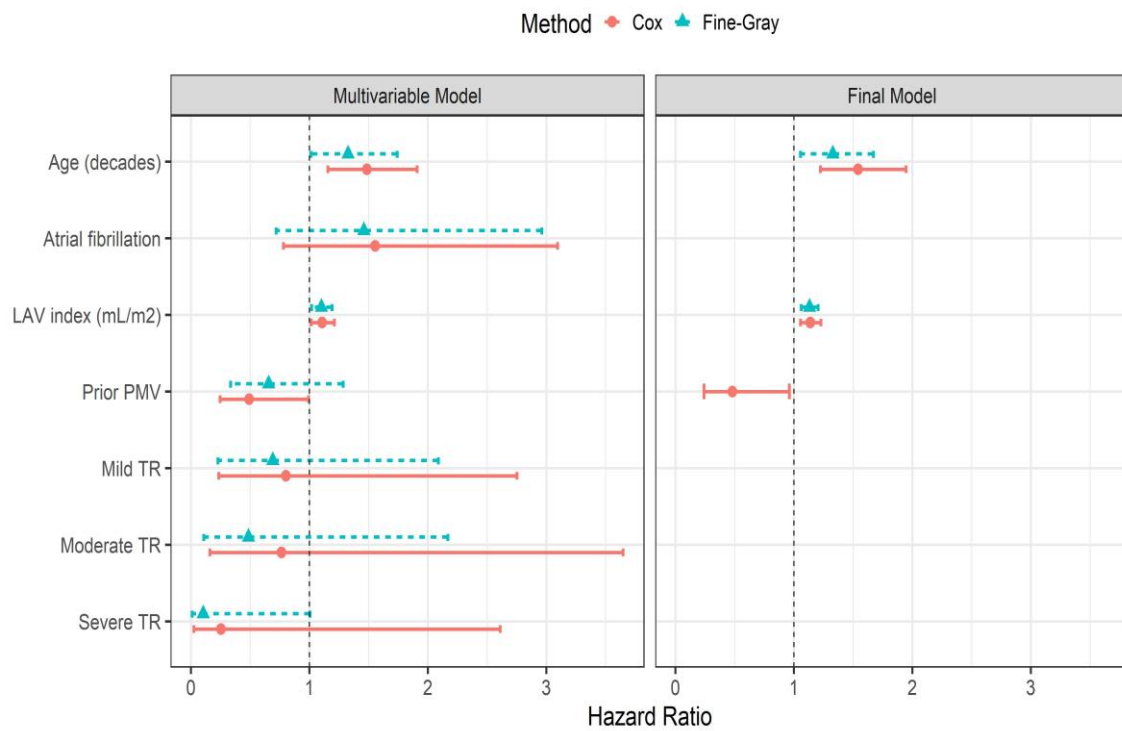
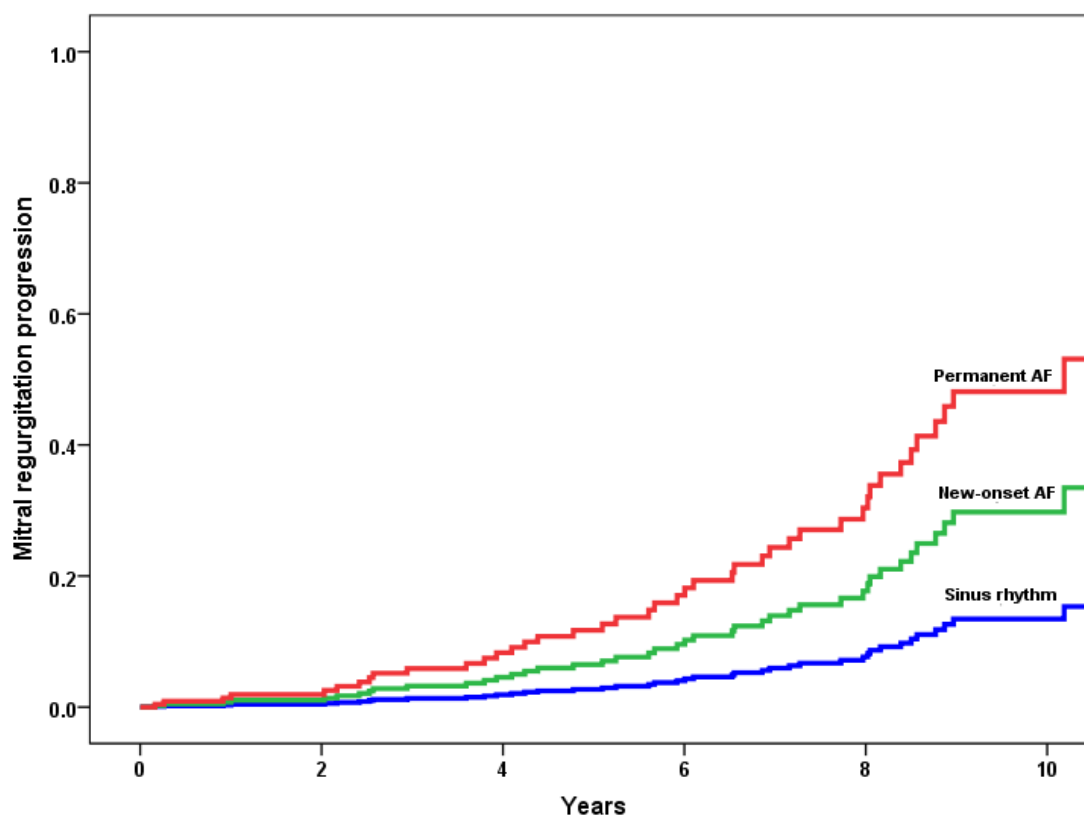
Figure 2: Long-term follow-up of RHD patients.

Figure 3: Multivariable predictive models for prediction of MR progression in patients with RHD.



Cox proportional hazards model considering MR progression as the primary event and the Fine-Gray model analyzing death and mitral valve replacement as a competing event.

Figure 4: Incidence of RM progression according to cardiac rhythm.



Patients who had sinus rhythm at baseline but with new-onset of atrial fibrillation during the follow-up were at risk for progression with hazard ratio of 2.447 (95% CI 1.035 -5.788). Patients with permanent atrial fibrillation were at highest risk for progression with hazard ratio of 4.459 (95% CI 2.148 -9.631) comparing with patients in sinus rhythm.

REFERENCES

1. Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, Karthikeyan G, Beaton A, Bukhman G, et al. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990-2015. *The New England journal of medicine*. 2017;377(8):713-22.
2. Watkins DA, Beaton AZ, Carapetis JR, Karthikeyan G, Mayosi BM, Wyber R, et al. Rheumatic Heart Disease Worldwide: JACC Scientific Expert Panel. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(12):1397-416.
3. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(25):2982-3021.
4. Saxena A. Echocardiographic diagnosis of chronic rheumatic valvular lesions. *Global heart*. 2013;8(3):203-12.
5. Nunes MCP, Sable C, Nascimento BR, Lima EM, da Silva JLP, Diamantino AC, et al. Simplified Echocardiography Screening Criteria for Diagnosing and Predicting Progression of Latent Rheumatic Heart Disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(2):e007928.
6. Leal M, Passos LSA, Guarconi FV, Aguiar JMS, Silva R, Paula TMN, et al. Rheumatic heart disease in the modern era: recent developments and current challenges. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2019;52:e20180041.
7. Passos LS, Nunes MCP, Aikawa E. Rheumatic heart valve disease pathophysiology and underlying mechanisms. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;7:411.
8. Marcus RH, Sareli P, Pocock WA, Barlow JB. The spectrum of severe rheumatic mitral valve disease in a developing country: correlations among clinical presentation, surgical pathologic findings, and hemodynamic sequelae. *Annals of internal medicine*. 1994;120(3):177-83.
9. Chaput M, Handschumacher MD, Tournoux F, Hua L, Guerrero JL, Vlahakes GJ, et al. Mitral leaflet adaptation to ventricular remodeling: occurrence and adequacy in patients with functional mitral regurgitation. *Circulation*. 2008;118(8):845-52.
10. Kagiya N, Mondillo S, Yoshida K, Mandoli GE, Cameli M. Subtypes of Atrial Functional Mitral Regurgitation: Imaging Insights Into Their Mechanisms and Therapeutic Implications. *JACC Cardiovascular imaging*. 2020;13(3):820-35.
11. Deferm S, Bertrand PB, Verbrugge FH, Verhaert D, Rega F, Thomas JD, et al. Atrial functional mitral regurgitation: JACC review topic of the week. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(19):2465-76.
12. Kim D-H, Heo R, Handschumacher MD, Lee S, Choi Y-S, Kim K-R, et al. Mitral valve adaptation to isolated annular dilation: insights into the mechanism of atrial functional mitral regurgitation. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(4):665-77.
13. Members WC, Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin III JP, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(4):e25-e197.

14. Neilan TG, Ton-Nu T-T, Kawase Y, Yoneyama R, Hoshino K, Del Monte F, et al. Progressive nature of chronic mitral regurgitation and the role of tissue Doppler-derived indexes. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2008;294(5):H2106-H11.
15. Sliwa K, Carrington M, Mayosi BM, Zigiriadis E, Mvungi R, Stewart S. Incidence and characteristics of newly diagnosed rheumatic heart disease in urban African adults: insights from the heart of Soweto study. *European heart journal*. 2010;31(6):719-27.
16. Kim MJ, Song JK, Song JM, Kang DH, Kim YH, Lee CW, et al. Long-term outcomes of significant mitral regurgitation after percutaneous mitral valvuloplasty. *Circulation*. 2006;114(25):2815-22.
17. Padial LR, Freitas N, Sagie A, Newell JB, Weyman AE, Levine RA, et al. Echocardiography can predict which patients will develop severe mitral regurgitation after percutaneous mitral valvulotomy. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;27(5):1225-31.
18. Hernandez R, Banuelos C, Alfonso F, Goicolea J, Fernandez-Ortiz A, Escaned J, et al. Long-term clinical and echocardiographic follow-up after percutaneous mitral valvuloplasty with the Inoue balloon. *Circulation*. 1999;99(12):1580-6.
19. Herrmann HC, Lima JA, Feldman T, Chisholm R, Isner J, O'Neill W, et al. Mechanisms and outcome of severe mitral regurgitation after Inoue balloon valvuloplasty. *North American Inoue Balloon Investigators. Journal of the American College of Cardiology*. 1993;22(3):783-9.
20. Nunes MCP, Levine RA, Braulio R, Pascoal-Xavier MA, Elmariah S, Gomes NF, et al. Mitral Regurgitation After Percutaneous Mitral Valvuloplasty: Insights Into Mechanisms and Impact on Clinical Outcomes. *Cardiovascular Imaging*. 2020;13(12):2513-26.
21. Remenyi B, ElGuindy A, Smith Jr SC, Yacoub M, Holmes Jr DR. Valvular aspects of rheumatic heart disease. *The Lancet*. 2016;387(10025):1335-46.
22. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalpoor J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1-39 e14.
23. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, et al. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from the American Society of Echocardiography developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2017;30(4):303-71.
24. Zhang Z. Survival analysis in the presence of competing risks. *Annals of translational medicine*. 2017;5(3).
25. Massell BF, Chute CG, Walker AM, Kurland GS. Penicillin and the marked decrease in morbidity and mortality from rheumatic fever in the United States. *New England journal of medicine*. 1988;318(5):280-6.
26. ToMPKINS DG, Boxerbaum B, Liebman J. Long-term prognosis of rheumatic fever patients receiving regular intramuscular benzathine penicillin. *Circulation*. 1972;45(3):543-51.

27. Gaasch WH, Meyer TE. Left ventricular response to mitral regurgitation: implications for management. *Circulation*. 2008;118(22):2298-303.
28. Enriquez-Sarano M, Basmadjian A-J, Rossi A, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Progression of mitral regurgitation: a prospective Doppler echocardiographic study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34(4):1137-44.
29. Ma JI, Igata S, Strachan M, Nishimura M, Wong DJ, Raisinghani A, et al. Predictive Factors for Progression of Mitral Regurgitation in Asymptomatic Patients With Mitral Valve Prolapse. *The American journal of cardiology*. 2019;123(8):1309-13.
30. Abdel-Qadir H, Fang J, Lee DS, Tu JV, Amir E, Austin PC, et al. Importance of considering competing risks in time-to-event analyses: application to stroke risk in a retrospective cohort study of elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2018;11(7):e004580.
31. Feakins BG, McFadden EC, Farmer AJ, Stevens RJ. Standard and competing risk analysis of the effect of albuminuria on cardiovascular and cancer mortality in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diagnostic and prognostic research*. 2018;2(1):13.
32. OLSON LJ, Subramanian R, ACKERMANN DM, ORSZULAK TA, EDWARDS WD, editors. *Surgical pathology of the mitral valve: a study of 712 cases spanning 21 years*. Mayo Clinic Proceedings; 1987: Elsevier.
33. Selzer A, Cohn KE. Natural history of mitral stenosis: a review. *Circulation*. 1972;45(4):878-90.
34. Waller BF, Morrow AG, Maron BJ, Del Negro AA, Kent KM, McGrath FJ, et al. Etiology of clinically isolated, severe, chronic, pure mitral regurgitation: analysis of 97 patients over 30 years of age having mitral valve replacement. *American heart journal*. 1982;104(2):276-88.
35. Messika-Zeitoun D, Bellamy M, Avierinos J-F, Breen J, Eusemann C, Rossi A, et al. Left atrial remodelling in mitral regurgitation—methodologic approach, physiological determinants, and outcome implications: a prospective quantitative Doppler-echocardiographic and electron beam-computed tomographic study. *European heart journal*. 2007;28(14):1773-81.
36. Munoz-Guijosa C, Berastegui E, Bayes-Genis A. Left Atrial Dimension, Primary Mitral Regurgitation, and the Need of Early Surgery. *Cardiology*. 2019;143(1):239-41.
37. Rusinaru D, Tribouilloy C, Grigioni F, Avierinos JF, Suri RM, Barbieri A, et al. Left atrial size is a potent predictor of mortality in mitral regurgitation due to flail leaflets: results from a large international multicenter study. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2011;4(5):473-81.
38. Reed D, Abbott RD, Smucker ML, Kaul S. Prediction of outcome after mitral valve replacement in patients with symptomatic chronic mitral regurgitation. The importance of left atrial size. *Circulation*. 1991;84(1):23-34.
39. Szymanski C, Bohbot Y, Rusinaru D, Touati G, Tribouilloy C. Impact of preoperative left atrial dimension on outcome in patients in sinus rhythm undergoing surgical valve repair for severe mitral regurgitation due to mitral valve prolapse. *Cardiology*. 2019;142(3):189-93.
40. Casclang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TS. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(1):1-11.

41. Kagiya N, Hayashida A, Toki M, Fukuda S, Ohara M, Hirohata A, et al. Insufficient Leaflet Remodeling in Patients With Atrial Fibrillation: Association With the Severity of Mitral Regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(3).
42. Boilève V, Dreyfus J, Attias D, Scheuble A, Codogno I, Brochet E, et al. Predictors of mitral annulus enlargement? A real-time three-dimensional transesophageal study. *International journal of cardiology*. 2018;270:349-52.
43. Bhat A, Gan GCH, Chen HHL, Khanna S, Nawaz S, Nunes MCP, et al. Association of Left Atrial Metrics with Atrial Fibrillation Rehospitalization and Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation following Index Hospitalization. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2021;34(10):1046-55 e3.
44. Yoran C, Yellin E, Becker R, Gabbay S, Frater R, Sonnenblick E. Dynamic aspects of acute mitral regurgitation: effects of ventricular volume, pressure and contractility on the effective regurgitant orifice area. *Circulation*. 1979;60(1):170-6.

7 CONSIDERAÇÕES

Neste estudo a progressão da RM em pacientes com CR foi baixa, considerando todos os espectros de gravidade. Como a maioria dos pacientes apresentou progressão para RM moderada, pode não ter ocorrido impacto nos desfechos clínicos. Os fatores preditores independentes foram idade e volume do AE. O aumento do AE pode ter importante papel na associação da RM primária e secundária no contexto da CR. Maior conhecimento sobre a progressão da RM pode prover informações sobre consequências da doença em longo prazo e contribuir para o melhor manejo do paciente.

8 REFERÊNCIAS

1. Watkins DA, Beaton AZ, Carapetis JR, Karthikeyan G, Mayosi BM, Wyber R, et al. Rheumatic Heart Disease Worldwide: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(12):1397–416.
2. Wunderlich NC, Dalvi B, Ho SY, Kùx H, Siegel RJ. Rheumatic Mitral Valve Stenosis: Diagnosis and Treatment Options. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(3).
3. Yanagawa B, Butany J, Verma S. Update on rheumatic heart disease. *Curr Opin Cardiol*. 2016;31(2):162–8.
4. Meel R, Peters F, Libhaber E, Essop MR. The changing spectrum of rheumatic mitral regurgitation in Soweto, South Africa. *Cardiovasc J Afr*. 2017;28(4):215–20.
5. Ben Farhat M, Ayari M, Maatouk F et al. Percutaneous balloon versus surgical closed and open mitral commissurotomy: seven-year follow-up results of a randomized trial. *Circulation*. 1998;97:245–50.
6. Reyes VP, Raju BS, Wynne J et al. Percutaneous balloon valvuloplasty compared with open surgical commissurotomy for mitral stenosis. *N Engl J Med*. 1994;331:961–7.
7. Turi ZG, Reyes VP, Raju BS et al. Percutaneous balloon versus surgical closed commissurotomy for mitral stenosis: a prospective, randomized trial. *Circulation*. 1991;83:1179–85.
8. Abu Rmilah AA, Tahboub MA, Alkurashi AK, Jaber SA, Yagmour AH, Al-Souri D, et al. Efficacy and safety of percutaneous mitral balloon valvotomy in patients with mitral stenosis: A systematic review and meta-analysis. *IJC Hear Vasc [Internet]*. 2021;33:100765. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2021.100765>
9. Kim MJ, Song JK, Song JM, Kang DH, Kim YH, Lee CW, et al. Long-term outcomes of significant mitral regurgitation after percutaneous mitral valvuloplasty. *Circulation*. 2006;114(25):2815–22.
10. Nunes MCP, Nascimento BR, Lodi-Junqueira L, Tan TC, Athayde GRS, Hung J. Update on percutaneous mitral commissurotomy. *Heart*. 2016;102(7):500–7.
11. Palacios IF, Arzamendi D. Percutaneous Mitral Balloon Valvuloplasty for Patients with Rheumatic Mitral Stenosis. *Interv Cardiol Clin [Internet]*. 2012;1(1):45–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iccl.2011.09.008>
12. Jneid H, Cruz-Gonzalez I, Sanchez-Ledesma M, Maree AO, Cubeddu RJ, Leon ML, et al. Impact of Pre- and Postprocedural Mitral Regurgitation on Outcomes After Percutaneous Mitral Valvuloplasty for Mitral Stenosis. *Am J Cardiol [Internet]*. 2009;104(8):1122–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.06.008>
13. Elasar AA, Elsokkary HF. Predictors of developing significant mitral regurgitation following percutaneous mitral commissurotomy with inoue balloon technique. *Cardiol Res Pract*. 2011;1(1).
14. Herrmann HC, Lima JAC, Feldman T, Chisholm R, Isner J, O'Neill W, et al. Mechanisms and outcome of severe mitral regurgitation after inoue balloon valvuloplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(3):783–9.
15. Nunes MCP, Levine RA, Braulio R, Pascoal-Xavier MA, Elmariah S,

- Gomes NFA, et al. Mitral Regurgitation After Percutaneous Mitral Valvuloplasty: Insights Into Mechanisms and Impact on Clinical Outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2020;13(12):2513–26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.07.020>
16. El Sabbagh A, Reddy YNV, Nishimura RA. Mitral Valve Regurgitation in the Contemporary Era: Insights Into Diagnosis, Management, and Future Directions. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2018;11(4):628–43. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.01.009>
 17. Deferm S, Bertrand PB, Verbrugge FH, Verhaert D, Rega F, Thomas JD, et al. Atrial Functional Mitral Regurgitation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(19):2465–76.
 18. Liang JJ, Silvestry FE. Mechanistic insights into mitral regurgitation due to atrial fibrillation: “Atrial functional mitral regurgitation.” *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(8):681–9.
 19. Carapetis JR, Beaton A, Cunningham MW, Guilherme L, Karthikeyan G, Mayosi BM, et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2.
 20. Edwards WD, Peterson K, Edwards JE. Active valvulitis associated with chronic rheumatic valvular disease and active myocarditis. *Circulation*. 1978;57(1):181–5.
 21. Tubridy-Clark M, Carapetis JR. Subclinical carditis in rheumatic fever: A systematic review. *Int J Cardiol*. 2007;119(1):54–8.
 22. Device VR, Manual O. Re * Myocardial ysnctio i Active Rheumatic Cardatis. 1994;24(2):8–9.
 23. José P, Barbosa B, Elizabeth R. Diretrizes Brasileiras para o diagnóstico, tratamento e prevenção da febre reumática. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(3 SUPPL. 4):1–18.
 24. Remenyi B, Elguindy A, Smith SC, Yacoub M, Holmes DR. Valvular aspects of rheumatic heart disease. *Lancet* [Internet]. 2016;387(10025):1335–46. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00547-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00547-X)
 25. Sultan FAT, Moustafa SE, Tajik J, Warsame T, Emani U, Alharthi M, et al. Rheumatic tricuspid valve disease: An evidence-based systematic overview. *J Heart Valve Dis*. 2010;19(3):374–82.
 26. Russell EA, Tran L, Baker RA, Bennetts JS, Brown A, Reid CM, et al. A review of outcome following valve surgery for rheumatic heart disease in Australia. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15(1):1–12.
 27. Spina GS. Doença reumática: negligenciada, mas ainda presente e mortal. *Rev Med*. 2008;87(2):128.
 28. Martin WJ, Steer AC, Smeesters PR, Keeble J, Inouye M, Carapetis J, et al. Post-infectious group A streptococcal autoimmune syndromes and the heart. *Autoimmun Rev*. 2015;14(8):710–25.
 29. Passos LSA, Nunes MCP, Aikawa E. Rheumatic Heart Valve Disease Pathophysiology and Underlying Mechanisms. *Front Cardiovasc Med*. 2021;7(January):1–10.
 30. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, Shulman ST, Carapetis J, et al. Revision of the Jones criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography a scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2015;131(20):1806–18.
 31. Passos LSA, Nunes MCP, Zilla P, Yacoub MH, Aikawa E. Raising

- awareness for rheumatic mitral valve disease. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2021;2020(2).
32. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982–3021.
 33. Kumar RK, Antunes MJ, Beaton A, Mirabel M, Nkomo VT, Okello E, et al. Contemporary Diagnosis and Management of Rheumatic Heart Disease: Implications for Closing the Gap: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;142(20):e337–57.
 34. Müller RE. Estudo longitudinal de pacientes portadores de cardiopatia reumática no Rio de Janeiro. [Dissertação Mestrado] Rio Janeiro Ministério da Saúde/FIOCRUZ; 2008. 2008;
 35. Meira ZMA, Goulart EMA, Colosimo EA, Mota CCC. Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvar disease in Brazilian children and adolescents. *Heart.* 2005;91(8):1019–22.
 36. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(11):685–94.
 37. Pato MF, Gelape CL, Cassiano TJ, Carvalho A, Cintra PR, Passaglia LG, et al. Determinants of prolonged length of hospital stay after cardiac surgery: impact of rheumatic heart disease. *Med Express.* 2015;2(3):1–8.
 38. Noubiap JJ, Agbor VN, Bigna JJ, Kaze AD, Nyaga UF, Mayosi BM. Prevalence and progression of rheumatic heart disease: a global systematic review and meta-analysis of population-based echocardiographic studies. *Sci Rep [Internet].* 2019;9(1):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-53540-4>
 39. Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *Lancet [Internet].* 2012;379(9819):953–64. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61171-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61171-9)
 40. Passeri JJ, Dal-Bianco JP. Percutaneous Balloon Mitral Valvuloplasty: Echocardiographic Eligibility and Procedural Guidance. *Interv Cardiol Clin.* 2018;7(3):405–13.
 41. Wunderlich NC, Beigel R, Siegel RJ. Management of mitral stenosis using 2D and 3D echo-doppler imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(11):1191–205.
 42. Gordon SPF, Douglas PS, Come PC, Manning WJ. Two-dimensional and Doppler echocardiographic determinants of the natural history of mitral valve narrowing in patients with rheumatic mitral stenosis: Implications for follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(5):968–73.
 43. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos Al de O, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, et al. Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias – 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(4):720–75.
 44. Zühlke L, Karthikeyan G, Engel ME, Rangarajan S, Mackie P, Cupido-Katya Mauff B, et al. Clinical Outcomes in 3343 Children and Adults with Rheumatic Heart Disease from 14 Low-and Middle-Income Countries: Two-Year Follow-Up of the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY Study). *Circulation.* 2016;134(19):1456–66.
 45. Negi PC, Sondhi S, Rana V, Rathoure S, Kumar R, Kolte N, et al. Prevalence, risk determinants and consequences of atrial fibrillation in rheumatic heart disease: 6 years hospital based-Himachal Pradesh-

- Rheumatic Fever/Rheumatic Heart Disease (HP-RF/RHD) Registry. *Indian Heart J.* 2018;70:S68–73.
46. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Vol. 135, *Circulation*. 2017. 1159–1195 p.
 47. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2021;
 48. Anne Russell E, Walsh WF, Costello B, McLellan AJA, Brown A, Reid CM, et al. Medical management of rheumatic heart disease: A systematic review of the evidence. Vol. 26, *Cardiology in Review*. 2018. p. 187–95.
 49. Vasconcelos M, Vasconcelos L, Ribeiro V, Campos C, Di-Flora F, Abreu L, et al. Incidence and predictors of stroke in patients with rheumatic heart disease. *Heart.* 2021;107(9):748–54.
 50. Ferreira de Sales I, Lodi-Junqueira L, Rafael Sant'Anna Athayde G, Eugenia Alcici M, Costa Diamantino T, Campos Barbosa e Silva L, et al. Pulmonary artery pressure response to percutaneous mitral valvuloplasty: Associated factors and clinical implications. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021;
 51. Beaton A, Okello E, Rwebembera J, Grobler A, Engelman D, Alepere J, et al. Secondary Antibiotic Prophylaxis for Latent Rheumatic Heart Disease. *N Engl J Med.* 2021;1–11.
 52. Cristina de Castro Faria S, Costa HS, Hung J, Gorle de Miranda Chaves A, Paes de Oliveira FA, Padilha da Silva JL, et al. Pulmonary Artery Systolic Pressure Response to Exercise in Patients with Rheumatic Mitral Stenosis: Determinants and Prognostic Value. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33(5):550–8.
 53. Chandrashekar Y, Westaby S, Narula J. Mitral stenosis. *Lancet* [Internet]. 2009;374(9697):1271–83. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60994-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60994-6)
 54. Trumello C, Giambuzzi I, Bonalumi G, Bargagna M, Naliato M, Ruggeri S, et al. Rheumatic mitral regurgitation: Is repair justified by the long-Term results? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2021;33(3):333–8.
 55. Waikittipong S. Mitral valve repair for rheumatic mitral regurgitation: Mid-term results. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2015;23(6):658–64.
 56. Marcus RH, Sareli P, Pocock W a, Barlow JB. Annals of Internal Medicine The Spectrum of Severe Rheumatic Mitral Valve Disease in a Developing Country. *Am Coll Physicians.* 1994;120(3):177–83.
 57. Gertz ZM, Raina A, Saghy L, Zado ES, Callans DJ, Marchlinski FE, et al. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: Reversal with arrhythmia control. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(14):1474–81.
 58. Ito K, Abe Y, Takahashi Y, Shimada Y, Fukumoto H, Matsumura Y, et al. Mechanism of atrial functional mitral regurgitation in patients with atrial fibrillation: A study using three-dimensional transesophageal echocardiography. *J Cardiol.* 2017;70(6):584–90.
 59. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M,

- et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–726.
60. Sodhi N, Lim DS. Transcatheter Treatment of Functional Mitral Regurgitation in Patients with Heart Failure: The COAPT Trial. *Interv Cardiol Clin* [Internet]. 2020;9(4):451–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.iccl.2020.07.001>
 61. Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Lung B, Bonnet G, Piriou N, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2297–306.
 62. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2017;30(4):303–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2017.01.007>
 63. Goebel B, Heck R, Hamadanchi A, Otto S, Doenst T, Jung C, et al. Vena contracta area for severity grading in functional and degenerative mitral regurgitation: A transoesophageal 3D colour Doppler analysis in 500 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(6):639–46.
 64. Sugimoto T, Dulgheru R, Marchetta S, Ilardi F, Contu L, Go YY, et al. What Does 3D Echocardiography Add to 2D Echocardiography in the Assessment of Mitral Regurgitation? *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(10).
 65. Song JM, Jung YJ, Jung YJ, Ji HW, Kim DH, Kang DH, et al. Three-dimensional remodeling of mitral valve in patients with significant regurgitation secondary to rheumatic versus prolapse etiology. *Am J Cardiol* [Internet]. 2013;111(11):1631–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.02.006>
 66. Cong T, Gu J, Lee APW, Shang Z, Sun Y, Sun Q, et al. Quantitative analysis of mitral valve morphology in atrial functional mitral regurgitation using real-time 3-dimensional echocardiography atrial functional mitral regurgitation. *Cardiovasc Ultrasound*. 2018;16(1):1–10.
 67. Lang RM, Badano LP, Victor MA, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2015;28(1):1-39.e14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
 68. Zhang Z. Survival analysis in the presence of competing risks. *Ann Transl Med*. 2017;5(3).