

SANNY CRISTINA DE CASTRO FARIA

**RESPOSTA DA PRESSÃO ARTERIAL PULMONAR AO  
ESFORÇO FÍSICO EM PACIENTES COM ESTENOSE MITRAL**

BELO HORIZONTE  
2016

SANNY CRISTINA DE CASTRO FARIA

**RESPOSTA DA PRESSÃO ARTERIAL PULMONAR AO  
ESFORÇO FÍSICO EM PACIENTES COM ESTENOSE MITRAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Maria do Carmo Nunes Pereira

BELO HORIZONTE  
FACULDADE DE MEDICINA/UFMG  
2016

# UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**Reitor:** Prof. Jaime Arturo Ramírez

**Vice-Reitora:** Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

**Pró-Reitor de Pós-Graduação:** Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

**Pró-Reitora de Pesquisa:** Profa. Adelina Martha dos Reis

**Diretor da Faculdade de Medicina:** Prof. Tarcizo Afonso Nunes

**Vice-Diretor da Faculdade de Medicina:** Prof. Humberto José Alves

**Coordenador do Centro de Pós-Graduação:** Prof. Luiz Armando Cunha de Marco

**Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação:** Profa. Ana Cristina Côrtes Gama

**Chefe do Departamento de Clínica Médica:** Prof. Unaí Tupinambás

**Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:**

Infectologia e Medicina Tropical: Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

**Sub-coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:**

Infectologia e Medicina Tropical: Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

**Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:**

**Infectologia e Medicina Tropical:**

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Profa. Denise Utsch Gonçalves

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Profa. Maria do Carmo Pereira Nunes

Prof. Unaí Tupinambás

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr

Lourena Emanuele Costa – Representante Discente

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, com carinho, a todos que contribuíram de alguma forma para a realização deste projeto, em especial:

À Professora Maria do Carmo Pereira Nunes, pela possibilidade de participar deste estudo em uma área de grande interesse pessoal, pela sua orientação paciente, disponibilidade e grande apoio durante todo o processo deste trabalho.

Ao Henrique que conheci durante esta jornada e se tornou amigo, pela imensurável ajuda e apoio em todas as etapas do estudo, muito obrigada!

Ao Rodrigo que muito contribuiu para realização do trabalho.

Aos acadêmicos que me acompanharam nesta jornada, Bruno, André, Iara, Nicole, dentre outros.

Ao Marconi, por sua contribuição nas fases iniciais de elaboração do protocolo de esforço.

Aos pacientes por consentirem em participar do estudo.

À Lizete, talvez a maior incentivadora, Joana e Sebastian, que me permitiram dedicar tempo ao mestrado.

Aos meus pais e avós pelo incentivo durante os meus muitos anos de estudo.

E a Deus.

# SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>9</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>10</b>
<b>2.1 Estenose mitral reumática.....</b>	<b>10</b>
2.1.1 Epidemiologia.....	10
2.1.2 Fisiopatologia .....	12
2.1.3 Quadro Clínico .....	14
<b>2.2 Diagnóstico e abordagem: Ecocardiograma .....</b>	<b>15</b>
2.2.1 Hipertensão arterial pulmonar (HAP) .....	16
2.2.2 Gradiente transvalvar mitral .....	16
2.2.3 Área valvar mitral .....	17
2.2.4 Complacência atrioventricular .....	17
<b>2.3 Ecocardiograma sob estresse na estenose mitral .....</b>	<b>18</b>
<b>2.3.1 Ecocardiograma de esforço na estenose mitral.....</b>	<b>19</b>
2.3.1.1 Protocolo de ecocardiograma de esforço físico:.....	24
<b>2.3.2 Ecocardiograma sob estresse farmacológico na estenose mitral.....</b>	<b>26</b>
2.3.2.1 Protocolo do ecocardiograma sob estresse farmacológico .....	28
<b>2.3.3 Conclusão .....</b>	<b>28</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>30</b>
<b>3.1 Objetivo geral .....</b>	<b>30</b>
<b>3.2 Objetivos específicos .....</b>	<b>30</b>

<b>4. MÉTODOS</b> .....	<b>31</b>
<b>4.1 Aspectos éticos</b> .....	<b>31</b>
<b>4.2 Sistema de busca na literatura</b> .....	<b>31</b>
<b>4.3 Seleção de amostra</b> .....	<b>31</b>
<b>4.4 Cálculo amostral</b> .....	<b>32</b>
<b>4.5 Dinâmica do estudo</b> .....	<b>32</b>
<b>4.6 Protocolo de exercício</b> .....	<b>33</b>
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>35</b>
<b>5.1 Artigo</b> .....	<b>35</b>
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>50</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>52</b>
<b>ANEXO A - APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA/UFMG</b> .....	<b>58</b>
<b>APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO</b> .....	<b>61</b>
<b>APÊNDICE B - PROTOCOLO DE ESTENOSE MITRAL-ECOCARDIOGRAMA DE ESFORÇO</b> .....	<b>63</b>

## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

### DISSERTAÇÃO:

FIGURA 1 – Estudo PROVAR (Programa de rastreamento de valvopatia reumática) - Eco para detecção precoce da cardiopatia reumática.....	11
FIGURA 2 – Imagens de ecocardiograma na estenose mitral. Corte parasternal eixo longo (superior à esquerda); corte parasternal eixo curto (superior à direita); corte apical 4 câmaras (inferior à esquerda) e fluxo mitral corte apical 4 câmaras (inferior à direita).....	15
TABELA 1 – Classificação da gravidade da estenose mitral.....	16
TABELA 2 – Resumo dos principais achados dos estudos que utilizaram o ecocardiograma de esforço em pacientes com EM.....	20

### ARTIGO:

FIGURE 1 – Net atrioventricular compliance was estimated from the ratio of mitral valve area by planimetry (on the left) and the slope of the mitral velocity E wave by continuous wave Doppler recording from transmitral flow (on the right). 37	
FIGURE 2 – Exercise echocardiography of a patient at baseline (on the left) showing an increase in transmitral pressure gradients and tricuspid regurgitant peak velocity at exercise peak (on the right). ....	39
TABLE 1 – Baseline clinical and echocardiography characteristics of the study population.....	40
TABLE 2 – Clinical and echocardiographic parameters assessed at rest and at exercise peak. ....	41
TABLE 3 – Factors associated with pulmonary pressure response to exercise in overall patients population with mitral stenosis.....	42
FIGURE 3 – Systolic pulmonary artery pressure at exercise peak according to $C_n$ values .....	42

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE	Átrio esquerdo
AVM	Área valvar mitral
CATE	Cateterismo
Cn	Complacência atrioventricular
CRC	Cardiopatía reumática crônica
ECG	Eletrocardiograma
EED	Ecocardiograma sob estresse com dobutamina
EM	Estenose mitral
FA	Fibrilação atrial
FC	Frequência cardíaca
FR	Febre reumática
HAP	Hipertensão arterial pulmonar
ICD	Insuficiência cardíaca direita
NT pro-BNP	Peptídeo natriurético cerebral N terminal
PHT	<i>Pressure half time</i>
PISA	Área de superfície proximal de isovelocidade
PSAP	Pressão da artéria pulmonar
RVM	Resistência valvar mitral
VE	Ventrículo esquerdo

## RESUMO

**Introdução:** A apresentação clínica da estenose mitral (EM) é muito variável e os sintomas podem ser inconsistentes com as medidas convencionais de gravidade da EM. A hipertensão pulmonar é o maior determinante da capacidade funcional e não pode ser adequadamente avaliada apenas pela área valvar. Além disso, os fatores associados ao aumento inapropriado da pressão arterial pulmonar durante o exercício não estão bem definidos.

**Objetivo:** Este estudo avaliou os parâmetros associados com a resposta da pressão arterial pulmonar ao exercício em pacientes com EM isolada.

**Métodos:** Oitenta e quatro pacientes com EM, 95% mulheres, idade  $44,9 \pm 10,4$  anos, 17 em fibrilação atrial, foram submetidos ao ecocardiograma de esforço físico utilizando uma ciclo-maca (bicicleta adaptada à maca). O ecocardiograma convencional foi realizado e foram avaliados vários parâmetros em repouso e no pico do exercício. Complacência atrioventricular ( $C_n$ ) foi obtida em repouso através da equação:  $C_n$  (ml/mmHg) =  $1270 \times$  (área valvar [ $\text{cm}^2$ ]/rampa de desaceleração da onda E [ $\text{cm/s}^2$ ]). O exercício foi mantido até atingir a FC alvo ou aparecimento de sintomas significativos.

**Resultados:** O exercício foi interrompido por dispneia (67,9%) ou fadiga (21,4%), com duração de  $482,8 \pm 174,0$  segundos e carga de esforço atingida de  $68,9 \pm 22,5$  Watts. A pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP) aumentou de  $37,6 \pm 13,8$  mmHg em repouso para  $64,9 \pm 19,7$  mmHg no pico do exercício ( $p < 0,001$ ). De maneira similar, os gradientes transvalvares aumentaram significativamente durante o exercício ( $p < 0,001$ ). Vários parâmetros ecocardiográficos em repouso foram associados com PSAP durante o pico de esforço, incluindo gradiente médio transvalvar, área valvar mitral (AVM), diâmetro do átrio esquerdo (AE), função ventricular direita e  $C_n$ . Após análise multivariada, gradiente médio transvalvar, diâmetro do AE, AVM e  $C_n$  foram preditores da PSAP no pico de esforço, independente da frequência cardíaca atingida no exercício. **Conclusão:** Em pacientes com EM, gradiente médio transvalvar em repouso, diâmetro do AE, AVM e  $C_n$  foram determinantes importantes da hipertensão pulmonar induzida pelo esforço.

**Palavras-chave:** Estenose mitral; ecocardiograma de esforço; pressão sistólica de artéria pulmonar; tolerância ao exercício; capacidade funcional

## ABSTRACT

**Introduction:** The clinical presentation of rheumatic mitral stenosis (MS) varies widely and symptoms may be inconsistent with the standard measurements of MS severity. Pulmonary hypertension is a main determinant of functional capacity and cannot be determined by the stenotic lesion itself. Additionally, the factors related to an inappropriately increased pulmonary pressure at exercise are not well defined. **Objective:** This study assessed the parameters associated with pulmonary pressure response to exercise in patients with isolated MS. **Methods:** Eighty-four MS patients, 95% females, aged  $44.9 \pm 10.4$  years, 17 in atrial fibrillation, underwent exercise echocardiography with bicycle. Conventional echocardiography was performed a range of echocardiographic parameters were obtained at baseline and at exercise peak. Net atrioventricular compliance ( $C_n$ ) was estimated at baseline using the equation:  $C_n$  (ml/mmHg) =  $1270 \times (\text{mitral valve area [cm}^2\text{]}/\text{E-wave downslope [cm/s}^2\text{]})$ . Exercise test were continued until target heart rate was reached or significant symptoms developed. **Results:** Exercise was stopped for dyspnea (67.9%) or fatigue (21.4%), duration of  $482.8 \pm 174.0$  sec and peak workload of  $68.9 \pm 22.5$  Watts. The systolic pulmonary artery pressure (SPAP) increased from  $37.6 \pm 13.8$  mmHg at rest to  $64.9 \pm 19.7$  mmHg during exercise ( $p < 0.001$ ). Similarly, the transmitral gradients increased significantly from at rest to peak exercise ( $p < 0.001$ ). Several echocardiographic parameters at rest were associated with SPAP at exercise peak, including mean transvalvular gradient, mitral valve area (MVA), left atrial (LA) diameter, right ventricular function and  $C_n$ . By multivariate analysis, mean transvalvular gradient, LA diameter, MVA and  $C_n$  were independently associated with SPAP at exercise peak, after adjusting for peak exercise heart rate. **Conclusion:** In MS patients, baseline mean transvalvular gradient, LA diameter, MVA, and  $C_n$  were important determinants of exercise-induced pulmonary hypertension.

**Key words:** Mitral stenosis; exercise echocardiography; systolic pulmonary artery pressure; exercise tolerance; functional capacity

## 1. INTRODUÇÃO

Apesar da redução na incidência nos últimos anos, a cardiopatia reumática crônica (CRC), é ainda um importante problema de saúde pública no mundo, principalmente em países em desenvolvimento.

A estenose mitral (EM) cuja principal etiologia é a febre reumática, se caracteriza por obstrução ao fluxo de enchimento ventricular esquerdo, ocasionando aumento de pressão atrial esquerda. Essa elevação da pressão no átrio esquerdo reflete em território pulmonar, determinando o aparecimento de sintomas e hipertensão pulmonar com suas consequências clínicas. O diagnóstico e tratamento no momento adequado podem prevenir o desenvolvimento de hipertensão arterial pulmonar (HAP) irreversível, disfunção ventricular direita, arritmias atriais, eventos tromboembólicos e morte.

A conduta em pacientes com EM é baseada em critérios de gravidade avaliados através do ecocardiograma como área valvar, gradiente de pressão transvalvar e pressão arterial pulmonar (PAP) associado à presença ou não de sintomas. Entretanto, em alguns casos existem divergências entre sintomas e critérios de gravidade da lesão, tornando o manejo clínico destes pacientes um desafio.

O ecocardiograma de esforço é uma ferramenta importante que permite avaliar a repercussão da obstrução valvar, trazendo informações adicionais que auxiliam na tomada de decisão clínica. Os dados mais importantes avaliados ao ecocardiograma sob estresse físico ou farmacológico são o comportamento da PAP e do gradiente transvalvar médio esforço-induzido, que se relacionam com aparecimento de sintomas.

A HAP é o maior determinante da capacidade funcional e não pode ser avaliada apenas pelo grau de estenose mitral. Os fatores relacionados ao aumento inapropriado da PAP durante o exercício ainda não estão bem definidos.

Assim, o objetivo do presente estudo é avaliar a resposta da pressão arterial pulmonar ao esforço em pacientes com estenose mitral reumática.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Estenose mitral reumática

#### 2.1.1 Epidemiologia

A febre reumática (FR) e CRC são complicações decorrentes da faringo-amigdalite causada pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A e ocorre devido a uma resposta imune tardia a esta infecção, em população geneticamente predisposta<sup>1</sup>. Apesar da reconhecida redução da incidência da FR nas últimas décadas nos países desenvolvidos, com conseqüente redução na prevalência da CRC, a FR permanece como um grave problema de saúde pública, principalmente nos países em desenvolvimento. Estima-se que mais de 1,4 milhões de mortes prematuras ocorram anualmente decorrentes da CRC<sup>2</sup>.

A FR afeta principalmente crianças em idade escolar, entre 5 e 15 anos com incidência variando de 0,3% a 3% dos indivíduos diagnosticados com faringo-amigdalite estreptocócica<sup>3</sup>. A morbidade da doença se relaciona diretamente com o grau da cardite e com a frequência de recidivas<sup>4: 5</sup>.

A FR possui distribuição mundial, mas com diferentes taxas de incidência e prevalência entre os países, constituindo a principal causa de cardiopatia adquirida em crianças e adultos jovens nos países em desenvolvimento. De acordo com os critérios diagnósticos convencionais, 15,6 a 19,6 milhões de pessoas no mundo tem CRC<sup>5</sup>.

Na Índia a prevalência da FR/CRC varia de 0,5 a 11/1000<sup>6</sup>. Estudos realizados em algumas capitais brasileiras estimaram a prevalência de CRC em 1-7 casos/1000<sup>7</sup>, o que é muito maior que prevalência nos países desenvolvidos, como os Estados Unidos, onde varia entre 0,1 a 0,4 casos/1.000 escolares<sup>8</sup>.

No Brasil a FR é a causa mais comum de cardiopatia no adulto jovem, representando a principal etiologia das valvopatias, responsável por até 70% dos casos<sup>9</sup>. Os gastos gerados pela assistência aos pacientes com FR e cardiopatia reumática são significativos. Cerca de R\$ 157.578.000,00 foram gastos em internações clínicas e cirúrgicas durante o ano de 2007. Das

cirurgias cardíacas realizadas neste período, 31% foram devidas à seqüela reumática (Ministério da Saúde/BR- SIH/SUS w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php)<sup>8</sup>. Estudo realizado no Hospital das Clínicas da UFMG demonstrou que 20% dos pacientes internados para cirurgia cardíaca eram portadores de cardiopatia reumática. Além disso, a cardiopatia reumática foi um preditor independente de hospitalização prolongada<sup>10</sup>.

A frequência da FR aguda no Brasil difere de acordo com a região geográfica, porém em todas as regiões houve redução progressiva do total de internações por esta doença (Ministério da Saúde/BR- SIH/SUS)<sup>8</sup>. Atualmente um estudo está sendo realizado em Minas Gerais para se determinar a prevalência da cardiopatia reumática utilizando-se o ecocardiograma como screening diagnóstico (PROVAR study) (Figura 1). As crianças e adolescentes entre 5 a 17 anos, das escolas públicas de Belo Horizonte e de Bocaiuva estão sendo avaliadas. As imagens adquiridas nas escolas por técnicos treinados são enviadas para uma nuvem e as leituras realizadas por duas equipes médicas (Hospital das Clínicas, Belo Horizonte e Children Hospital, Washington DC). Mais de 5000 crianças foram incluídas até dezembro de 2015.



**Figura 1:** Estudo PROVAR (Programa de rastreamento de valvopatia reumática) - Eco para detecção precoce da cardiopatia reumática.

A CRC continua sendo a principal causa de EM mesmo em países desenvolvidos, diferente das demais valvopatias<sup>11</sup>. A prevalência da EM é estimada em 0,1% da população baseada em estudos nos Estados Unidos<sup>11; 12</sup> e na Europa é responsável por 9% da doença em valva nativa.

Na EM as mulheres são mais acometidas do que os homens na proporção de duas a três mulheres para cada homem<sup>13</sup>. EM isolada ocorre em 40% de todos pacientes que apresentam CRC e a história de FR pode ser encontrada em 60% dos pacientes com EM pura<sup>13</sup>.

Em países desenvolvidos, os pacientes acometidos pela doença cursam com um longo período latente de cerca de 20 a 40 anos entre a ocorrência da FR e o aparecimento dos sintomas. A progressão dos sintomas desde o início até que se tornem incapacitantes, decorre em torno de uma década<sup>13</sup>. A mortalidade de pacientes não tratados são em consequência de insuficiência cardíaca (60% a 70%), seguida por embolia sistêmica (20% a 30%), embolia pulmonar (10%) e infecção (1% a 5%)<sup>14</sup>. Na América do Norte e Europa, com a redução da incidência de FR, esta história natural clássica tem tido um curso ainda mais lento, com média de apresentação dos sintomas em torno da quinta e sexta década de vida<sup>15</sup>. Em algumas regiões do mundo, a EM progride de forma rápida, provavelmente secundária a repetidos surtos da FR, levando a estenose grave e sintomática na adolescência e em adultos jovens<sup>15</sup>.

No Brasil, a valvopatia mitral reumática mais comum é a dupla lesão não balanceada (insuficiência e estenose em diferentes estágios de evolução) manifestada entre a 2ª e a 5ª décadas de vida. Geralmente, a insuficiência mitral (IM) corresponde à lesão aguda, enquanto a estenose, às lesões crônicas<sup>16</sup>.

### 2.1.2 Fisiopatologia

O acometimento reumático da valva mitral se caracteriza pela fusão comissural, que resulta no aspecto de abertura em domo de suas cúspides e redução da mobilidade da cúspide posterior. As extremidades das cúspides apresentam-se em geral espessadas, e o restante delas apresenta graus variáveis de espessamento e/ ou calcificação.

Na EM observa-se resistência ao fluxo sanguíneo transmitral em razão do espessamento e imobilidade dos folhetos da valva associado ao acometimento do aparato subvalvar. Os principais achados anatomopatológicos consistem no espessamento dos folhetos, fusão comissural, áreas de calcificação e encurtamento de cordoalhas.

A obstrução ao enchimento ventricular gera gradiente entre átrio e ventrículo esquerdos, elevação da pressão atrial esquerda se transmite de maneira retrógrada ao leito vascular pulmonar, determinando congestão, edema intersticial, hipertensão pulmonar e desenvolvimento progressivo de sintomas<sup>17</sup>. Com a elevação progressiva da pressão, o átrio esquerdo vai remodelando com dilatação e fibrose em graus variáveis, predispondo ao aparecimento de arritmias. O grau de dilatação do átrio esquerdo geralmente está relacionado à gravidade e cronicidade da EM. O aumento do átrio esquerdo associado ao padrão de fluxo lento predispõe a formação de trombos; quando sobreposto à presença de fibrilação atrial (FA), o risco de trombos e eventos tromboembólicos aumenta. Entretanto, não existe relação entre a gravidade da EM e eventos embólicos.

Além da dilatação, a morfologia do átrio esquerdo também contribui para o risco de eventos tromboembólicos. Estudo realizado pelo nosso grupo incluindo 212 pacientes com EM analisou a forma e função do átrio esquerdo através do ecocardiograma tridimensional para se determinar o risco de eventos tromboembólicos. Os resultados evidenciaram que um átrio esquerdo mais esférico está associado a um maior risco de eventos tromboembólicos, independente da função atrial e do ritmo cardíaco. Dessa forma, o padrão de remodelamento atrial na EM também constitui um fator determinante para formação de trombos e eventos embólicos sistêmicos<sup>18</sup>. A FA e a embolia central ou periférica podem ser a primeira manifestação da doença.

Pacientes com EM grave apresentam em geral sobrecarga ventricular direita secundária à hipertensão pulmonar que, ao longo do tempo leva a hipertrofia, dilatação e falência ventricular direita. Por outro lado, o ventrículo esquerdo (VE) apresenta contratilidade normal com pressão diastólica final baixa. O débito cardíaco cai em consequência da insuficiência ventricular direita ou da reduzida pré-carga das câmaras esquerdas<sup>19</sup>. A disfunção sistólica do VE é relatada na EM, porém o mecanismo não está bem definido<sup>20</sup>.

### 2.1.3 Quadro clínico

Os sintomas na EM tem aparecimento lento e gradual e são causados pela congestão venosa pulmonar, baixo débito cardíaco e eventos tromboembólicos.

O gradiente transmitral diastólico é expressão fundamental da EM e resulta em aumento da pressão atrial esquerda, que por sua vez aumenta as pressões pulmonares venosa e capilar, provocando dispneia. As arteríolas pulmonares podem reagir com vasoconstrição, hiperplasia intimal e hipertrofia da camada média, que leva à hipertensão pulmonar com efeitos secundários no coração direito.

As primeiras crises de dispneia, em geral, são precipitadas pela taquicardia resultante de exercício, gravidez, hipertireoidismo, anemia, infecção ou fibrilação atrial (FA). Esses fatores aumentam a taxa de fluxo sanguíneo através do orifício mitral, gerando elevação da pressão atrial esquerda adicional, e reduzem o tempo de enchimento diastólico, resultando em congestão pulmonar e redução do débito cardíaco<sup>21</sup>.

Hemoptise é atualmente um sintoma raro da EM, uma vez que a intervenção é realizada antes de ocorrer obstrução valvar grave. Em geral a hemoptise ocorre nas formas mais avançadas da doença e é secundária à ruptura de veias brônquicas dilatadas consequentes a uma elevação súbita da pressão no átrio esquerdo. Tosse com escarro róseo pode ser também evidenciado por ruptura de capilares alveolares. Outra causa de hemoptise na EM seria o infarto pulmonar que constitui uma complicação tardia da EM com insuficiência cardíaca. Infecções pulmonares de repetição podem ocorrer.

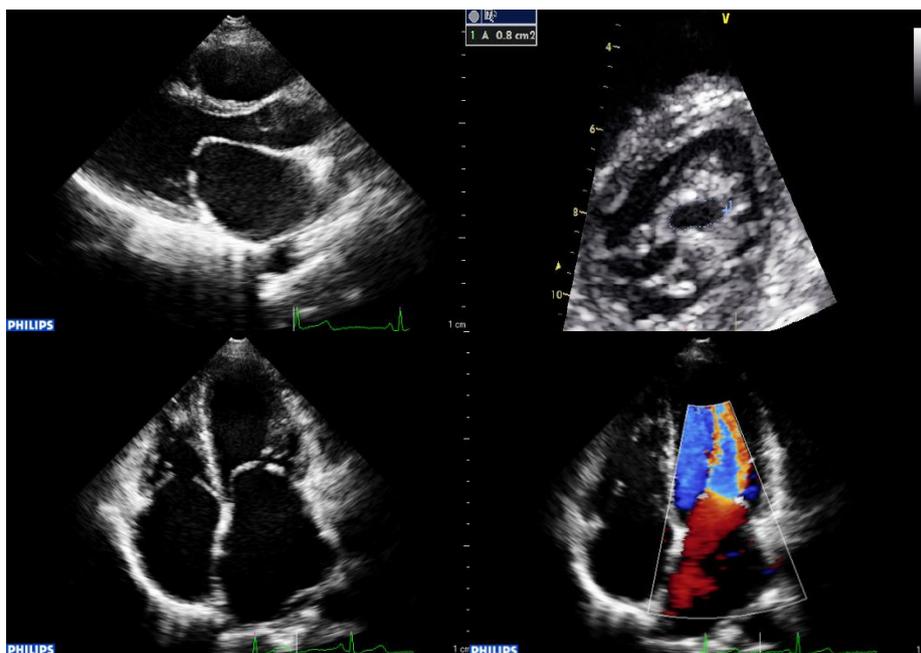
Edema de membros inferiores, distensão hepática e estase jugular, sinais de insuficiência cardíaca direita (ICD), fazem parte do quadro clínico. Após surgimento da ICD os sintomas pulmonares podem ser reduzidos devido à redução do débito cardíaco para os pulmões com consequente diminuição do enchimento do átrio esquerdo.

Rouquidão é um sintoma que pode ser causado pela compressão do nervo laríngeo recorrente consequente ao átrio esquerdo muito dilatado, aumento dos linfonodos traqueobrônquicos e dilatação da artéria pulmonar.

São marcadores de pior prognóstico na EM o desenvolvimento de sintomas, a presença de fibrilação atrial e a evolução para hipertensão pulmonar<sup>21</sup>.

## 2.2 Diagnóstico e abordagem- Ecocardiograma

O ecocardiograma fornece informações detalhadas de forma não invasiva sobre a anatomia e a etiologia da doença valvar, sendo o exame de escolha para diagnóstico e avaliação da gravidade da lesão mitral (figura 2). Permite ainda avaliar o impacto da lesão sobre os ventrículos e diagnosticar a presença de cardiopatia associada.



**Figura 2:** Imagens de ecocardiograma na estenose mitral. Corte paraesternal eixo longo (superior à esquerda); corte paraesternal eixo curto (superior à direita); corte apical 4 câmaras (inferior à esquerda) e fluxo mitral corte apical 4 câmaras (inferior à direita).

O comprometimento hemodinâmico na EM é determinado através dos seguintes parâmetros avaliados ao ecocardiograma: gradiente médio transvalvar, pressão sistólica na artéria pulmonar (PSAP) e área valvar mitral (AVM). Baseando-se nesses parâmetros, a gravidade da lesão valvar pode ser classificada (Tabela 1)<sup>21; 22</sup>.

**TABELA 1** - Classificação da gravidade da estenose mitral.

Parâmetros	Leve	Moderada	Grave
Gradiente médio (mmHg)*	< 5	5-10	> 10
AVM (cm <sup>2</sup> )	> 1,5	1,0-1,5	< 1,0
PSAP (mmHg)	< 30	30-50	> 50

PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; AVM: área valvar mitral.

Mais recentemente, guideline da American Heart Association e American College of Cardiology, definiu novos critérios de gravidade da EM bem como indicações para intervenção valvar. Baseando-se nesse novo guideline<sup>23</sup>, área valvar menor que 1,5 cm<sup>2</sup> indica estenose grave. Entretanto, a abordagem terapêutica depende basicamente da classe funcional, anatomia valvar e pressão arterial pulmonar (PAP), o que permanece similar às diretrizes anteriores. Merece destaque a tendência crescente em abordar precocemente a lesão valvar antes do aparecimento de sintomas limitantes e disfunção ventricular direita.

### 2.2.1 Hipertensão arterial pulmonar

A elevação PAP é o sinal mais importante da repercussão hemodinâmica da EM, determinante de dispneia e limitação da capacidade funcional. Nas fases iniciais, a hipertensão pulmonar é decorrente da congestão venosa passiva com mudanças reativas da resistência vascular pulmonar, reversível com correção da EM. Com a progressão da doença, remodelamento do leito vascular pulmonar pode ocorrer e persistir a despeito da intervenção valvar<sup>24; 25</sup>.

A HAP é marcador de gravidade, uma vez atingidos níveis muito elevados de pressão sistólica na artéria acima de 80 mmHg, a sobrevida média reduz-se para 2,4 anos<sup>26</sup>.

### 2.2.2 Gradiente transvalvar mitral

O gradiente transvalvar mitral médio fornece informações importantes sobre a consequência da EM, sendo o maior determinante do aumento da pressão no átrio esquerdo e na circulação pulmonar. O gradiente médio em repouso é considerado fator independente significativo de aumento da PSAP durante o esforço físico<sup>27</sup> e está relacionado ao aparecimento de dispneia<sup>28</sup>. Da mesma forma, o aumento expressivo no gradiente médio e na PSAP durante o esforço estão associados ao aparecimento de dispneia<sup>29; 30</sup>. Apesar de os gradientes transvalvar serem altamente dependentes do fluxo (débito cardíaco) e da frequência cardíaca (FC), eles ajudam definir a gravidade da lesão valvar especialmente nos pacientes em ritmo sinusal.

### 2.2.3 Área valvar mitral

Há diferentes métodos de avaliação da AVM, planimetria do orifício da valva mitral através do ecocardiograma bidimensional e tridimensional; método de Pressure Half Time (PHT); equação de continuidade baseada na relação entre volume de ejeção na via de saída ventricular esquerda ou direita e integral de velocidade - tempo do fluxo mitral; e por fim, método da área de superfície proximal de isovelocidade (PISA). Entretanto todos apresentam limitações intrínsecas e técnicas inerentes ao método. Os estudos demonstram boa correlação entre os diferentes métodos<sup>31</sup>, no entanto, na prática clínica, não é incomum variabilidade nos valores da área valvar em um mesmo indivíduo.

Alguns pacientes com EM apresentam desproporção entre sintomas e área valvar, sendo necessário à avaliação de outros parâmetros além dos critérios tradicionais, para melhor classificação da gravidade da estenose. Outros fatores parecem contribuir para manifestação clínica e evolução dos pacientes com EM.

### 2.2.4 Complacência atrioventricular

Estudos anteriores evidenciaram que pacientes com grau similar de área valvar apresentaram níveis variáveis de PAP, destacando-se que a área valvar não constitui o único determinante de HAP no contexto da EM. Recentemente, a complacência atrioventricular ( $C_n$ ) vem se destacando como

uma importante variável associada à ocorrência de hipertensão pulmonar e sintomas<sup>32</sup>.

Entende-se por complacência, a relação entre o volume de uma câmara e a pressão exercida por esse volume na câmara. Assim uma câmara é muito complacente quando é capaz de receber maior quantidade de volume sem que haja significativo aumento de sua pressão. A medida da complacência do átrio ou do ventrículo isoladamente só pode ser obtida por técnicas invasivas<sup>33</sup>.

Com o ecocardiograma é possível obter uma medida não invasiva da  $C_n$ , que reflete as complacências do átrio e do ventrículo. Pode ser obtida pela fórmula:  $C_n$  (ml/mmHg) =  $1270 \times (\text{área valvar [cm}^2\text{]}/\text{rampa de desaceleração da onda E [cm/s}^2\text{]})$ . A  $C_n$  expressa a complacência atrial esquerda, mas apenas naqueles casos em que não coexistam condições que possam alterar a complacência do ventrículo esquerdo como doença coronariana, hipertensão arterial sistêmica ou, mesmo, o envelhecimento.

A  $C_n$  contribui para a hipertensão pulmonar de forma independente do grau da estenose mitral. Em um estudo incluindo um amplo espectro de gravidade de pacientes com estenose mitral, a complacência foi um preditor forte de evolução adversa, adicionando valor prognóstico aos dados clínicos e à área valvar mitral. Entre os pacientes assintomáticos no início do seguimento, a  $C_n$  basal foi um marcador de curso progressivo da doença com subsequente necessidade de intervenção<sup>34</sup>.

### **2.3 Ecocardiograma sob estresse na estenose mitral**

O ecocardiograma sob estresse físico ou farmacológico é um exame importante para avaliar a repercussão hemodinâmica e classificar melhor a gravidade da EM. Está indicado na EM quando há discrepância entre sintomas e gravidade da lesão, especialmente nos pacientes assintomáticos com lesões significativas e nos pacientes com sintomas desproporcionais aos achados hemodinâmicos obtidos em repouso (indicação classe I)<sup>21; 35</sup>. A medida da pressão pulmonar durante esforço pode identificar aqueles pacientes que irão se beneficiar da intervenção valvar e os que devem continuar com tratamento clínico. O aumento da PAP maior que 60 mmHg ou do gradiente médio maior

que 15 mmHg induzido pelo esforço pode ser considerado indicação para valvoplastia mitral<sup>21</sup>.

É um exame seguro, custo-efetivo e amplamente disponível.

### **2.3.1 Ecocardiograma de esforço na estenose mitral**

São relativamente poucos os estudos com ecocardiograma de esforço físico no contexto da EM reumática. Os principais estudos empregando o ecocardiograma sob estresse físico na EM estão resumido na tabela abaixo (tabela 2).

**TABELA 2** – Resumo dos principais achados dos estudos que utilizaram o ecocardiograma de esforço em pacientes com EM.

<b>Autor e ano</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Área valvar</b>	<b>Principais achados</b>
Sagar e cols. (1987) <sup>36</sup>	10	1.0± 0.3cm <sup>2</sup>	A resposta do gradiente médio foi considerado como um índice de obstrução, com boa correlação entre ECO esforço e CATE.
Woelker e col. (1989) <sup>37</sup>	20		Boa correlação entre Doppler e manometria (CATE) tanto em repouso quanto no esforço. Sintomas podem ser correlacionados com gradiente médio.
Tamai e col. (1990) <sup>38</sup>	20	1.0±0.3 cm <sup>2</sup>	Queda dos gradientes e aumento da AVM, em repouso e no exercício após plastia. ECO permite avaliação não invasiva da dinâmica do fluxo mitral.
Leavitt e col. (1991) <sup>39</sup>	12	1.4±0.4 cm <sup>2</sup>	Primeiro trabalho a avaliar comportamento da PSAP ao ECO de esforço. ECO de esforço como avaliação não invasiva traz informações importantes e adicionais.
Tunick e col. (1992) <sup>40</sup>	17	1.4±0.3 cm <sup>2</sup>	Aumento maior e significativo da PSAP associado à dispneia e limitação da capacidade funcional.
Cherix e col (1994) <sup>41</sup>	60		ECO fornece informações adicionais sobre resposta hemodinâmica na EM e pode ajudar na decisão clínica.
Jae-Kwan Song e col. (1996) <sup>27</sup>	37	0.97±0.33cm <sup>2</sup>	PSAP no pico de esforço relacionada à capacidade funcional. Gradiente médio em repouso foi o único preditor significativo para aumento da PSAP no esforço.
Schwammenthal e col. (2000) <sup>42</sup>	20	1.19±0.36cm <sup>2</sup>	Boa correlação valores de C <sub>n</sub> entre ECO e CATE. C <sub>n</sub> determinante importante da PSAP basal e no esforço. C <sub>n</sub> baixa associada a mais sintomas.

Lev e col. (2004) <sup>29</sup>	24	1.1±0.3cm <sup>2</sup>	Aumento significativo na PSAP e gradiente médio no grupo com EM pura. Dispneia e fadiga associado à elevação da pressão no AE.
Deswarte e col. (2010) <sup>43</sup>	39	1.3±0.5cm <sup>2</sup>	Velocidade da onda sistólica ao Doppler tecidual do VD e delta gradiente médio foram determinantes importantes da capacidade funcional.
Brochet e col. (2011) <sup>30</sup>	46	1.22±0.16cm <sup>2</sup>	Aumento maior e mais rápido (em carga < 60 Watts) do gradiente médio e da PSAP relativa (taxa PSAP /PSAP basal) foi associado à dispneia. C <sub>n</sub> único preditor em repouso para ocorrência de dispneia.
Kilickesmez e col. (2011) <sup>44</sup>	41	1.41±0.17cm <sup>2</sup>	Diâmetro do AE e NT pró-BNP pré-teste foram preditores independentes de aumento da PSAP > 60 mmHg. NT pro-BNP se correlaciona com classe funcional e achados ecocardiográficos (dimensão do AE, diâmetro diastólico do VD, duração do esforço, FC, PSAP de repouso e de pico e gradiente médio de pico).
Grimaldi e col. (2012) <sup>28</sup>	46	1.2±0.36cm <sup>2</sup>	Gradiente médio em repouso foi o melhor preditor de adaptação ao exercício, em termos de carga atingida.
Jansen e col (2013) <sup>45</sup>	14		ECO de esforço tem um papel importante na tomada de decisão clínica, adicionando valor à estratégia de tratamento em 71% dos pacientes.

AE: átrio esquerdo; AVM: área valvar mitral; CATE: cateterismo; c<sub>n</sub>: complacência atrioventricular; ECO: ecocardiograma; EM: estenose mitral; FC: frequência cardíaca; NT pro-BNP: peptídeo natriurético cerebral N terminal; PSAP: pressão sistólica de artéria pulmonar; VD: ventrículo direito

Todos os estudos evidenciaram aumento significativo da FC, PSAP e gradiente médio durante o esforço físico.

Os primeiros trabalhos nas décadas de 80 e 90<sup>36; 37; 38</sup> compararam os achados do ecocardiograma de esforço com cateterismo e validaram o ecocardiograma como avaliação não invasiva da resposta hemodinâmica ao exercício em pacientes com EM.

O maior aumento da PSAP durante o esforço foi associada ao aparecimento de dispneia, no entanto valores acima de 60 mmHg não puderam discriminar os pacientes que desenvolveram dispneia<sup>30</sup>.

Tunick e col. (1992) observaram que pacientes limitados por dispneia apresentaram um aumento maior na PAP durante o esforço do que os limitados por fadiga<sup>40</sup>. Estudo demonstrou o impacto do ecocardiograma de esforço no manejo de pacientes com estenose moderada e sintomas duvidosos. Nestes pacientes a resposta hemodinâmica ao exercício, avaliada pelo gradiente médio e PAP ajudaram a distinguir pacientes que se beneficiaram de intervenção.

Jae-Kwan Song e col. (1996) demonstraram que em pacientes com EM a PSAP no pico do esforço foi inversamente relacionada à capacidade funcional<sup>27</sup>.

Estudo de Brochet e col. (2011) trouxe novas informações interessantes sobre comportamento da PAP durante exercício. Foram avaliados 48 pacientes assintomáticos com EM pelo menos moderada, submetidos ao ecocardiograma de esforço. Durante o exercício 46% dos pacientes apresentaram dispneia, nenhuma diferença foi notada entre os parâmetros basais e no pico de esforço em relação aos pacientes que não desenvolveram dispneia (PSAP similares e hipertensão induzida pelo esforço sem diferença estatística). Entretanto, os pacientes que desenvolveram dispneia tiveram progressão maior e mais rápida do gradiente médio e da PSAP relativa (taxa PSAP/PSAP basal), sem diferença na progressão absoluta da PSAP. Os valores de PSAP  $\geq$  60 mmHg não puderam discriminar pacientes com capacidade funcional limitada. Em relação aos parâmetros basais a complacência atrioventricular foi o único preditor independente de ocorrência de dispneia durante o esforço. Estes dados sugerem que alterações

hemodinâmicas durante o exercício e não somente o valor no pico do esforço tem papel adjuvante importante na avaliação da tolerância ao exercício<sup>30</sup>.

Schwammenthal e col. (2000) observaram uma correlação forte entre  $C_n$  e PSAP no exercício ( $r=-0.85$ ). Pacientes com baixa complacência foram mais sintomáticos. A  $C_n$  medida de forma não invasiva, foi um determinante importante de PSAP em pacientes com EM<sup>42</sup>. Em outro estudo a  $C_n$  foi descrita como principal determinante da elevação da PAP durante o esforço nos pacientes com EM<sup>42; 46</sup>.

O cálculo da área valvar pelo método de Pressure Half Time (PHT) é influenciado diretamente pela complacência do átrio e do ventrículo esquerdo<sup>47</sup>, podendo estar superestimada quando ocorre uma diminuição da  $C_n$ . Pacientes com baixa complacência, caracterizada por queda abrupta do gradiente de pressão transmitral apesar da obstrução valvar, representam uma entidade clínica importante, com sintomas relacionados à elevação inapropriada da pressão na artéria pulmonar durante esforço<sup>42</sup>.

Deswarte e col. (2010) demonstraram que a velocidade da onda sistólica (s) do anel tricuspídeo ao Doppler tecidual em repouso e a variação do gradiente mitral médio durante o exercício são os determinantes independentes da capacidade funcional em pacientes com EM. A área valvar,  $C_n$ , gradiente médio de repouso e PSAP não foram preditores independentes determinantes da capacidade funcional neste estudo. Pacientes que foram submetidos à intervenção cirúrgica prévia tinham menor NYHA e maior área valvar, entretanto uma proporção grande (67%) deles apresentaram elevação de PSAP  $\geq 60$  mmHg durante esforço neste estudo<sup>43</sup>.

Lev e col. (2004) compararam pacientes com EM pura com grupo de pacientes com insuficiência mitral significativa associada à EM leve e verificaram que o comportamento do gradiente e da PSAP foram semelhantes em repouso e no pico nos 2 grupos. Apesar de marcada diferença na área valvar, dispneia e fadiga podem ser atribuídas à elevação da pressão no átrio esquerdo causado pelo aumento dos gradientes<sup>29</sup>.

Kilickesmez e col. (2011) observaram que NT pro-BNP foi preditor de aumento da PSAP  $> 60$ mmHg após esforço e se correlacionou com classe funcional e achados ecocardiográficos (dimensão do AE, diâmetro diastólico do

VD, duração do esforço, FC, PSAP de repouso e de pico e gradiente médio de pico). Após análise multivariada, os preditores independentes do aumento da PSAP > 60 mmHg foram diâmetro do AE e pro-BNP pré-teste<sup>44</sup>.

Grimaldi e col. (2012) demonstraram que o melhor preditor de adaptação ao exercício foi o gradiente médio em repouso, embora essa correlação tenha sido fraca (-0.339; p= 0,0015)<sup>28</sup>.

Jansen e col (2013) demonstraram que o ecocardiograma de esforço tem um papel importante na tomada de decisão clínica em casos mais desafiadores de estenose mitral, adicionando valor à estratégia de tratamento em 71% dos pacientes<sup>45</sup>.

Resumindo, os parâmetros basais associados à capacidade funcional nos trabalhos acima foram:  $C_n$ <sup>30; 42</sup>, ondas s do Doppler tecidual do anel tricúspide, variação do gradiente médio<sup>43</sup> e gradiente médio basal<sup>28</sup>. Um estudo não confirmou a  $C_n$  como determinante da capacidade funcional<sup>43</sup>. Diâmetro do AE e NT pró-BNP pré - teste foram considerados preditores do aumento da PSAP > 60 mmHg durante o esforço<sup>44</sup>.

Portanto, os preditores basais da capacidade funcional foram diferentes nos diversos estudos, demonstrando que o ecocardiograma de esforço traz informações adicionais importantes sobre o comprometimento hemodinâmico da EM, que não pode ser determinado de forma isolada por nenhum parâmetro em repouso.

#### 2.3.1.1 Protocolo de ecocardiograma de esforço físico:

O ecocardiograma de esforço físico é preferível em relação ao exame sob estresse farmacológico, porque permite a avaliação da tolerância ao exercício, do desenvolvimento de sintomas, da resposta hemodinâmica, além de ser fisiológico.

Pode ser realizado utilizando esteira ou bicicleta ergométrica. A escolha de qual método utilizar deve ser individualizada e baseada na habilidade do paciente de realizar exercício, na experiência do médico que realiza o exame e na disponibilidade do equipamento. Nos Estados Unidos, o uso da esteira é mais comum, o equipamento está amplamente disponível nos Hospitais e clínicas e as pessoas estão mais familiarizadas com caminhada

como forma de exercício. Na Europa a bicicleta é mais utilizada como forma de atividade física, portanto favorecendo o seu emprego<sup>48; 49</sup>.

O protocolo na bicicleta geralmente começa com carga de 10-25 w, com aumento a cada 2-3 minutos de 25 w<sup>50</sup>. Em pacientes idosos e sedentários pode ser necessário incremento de 10 w. Na esteira ergométrica pode ser utilizado protocolo de Bruce ou Bruce modificado. A medida da pressão e o registro de ECG devem ser realizados em repouso e a cada estágio. O monitoramento de sintomas é feito durante todo o exame.

As imagens do ecocardiograma devem ser obtidas na mesma posição em repouso e no pico do esforço. Durante o exercício a PSAP e o gradiente médio transvalvar devem ser medidos em cada estágio (no caso da bicicleta ergométrica) e no pico de esforço. Imagens devem ser obtidas nas janelas apical duas e quatro câmaras, janelas paraesternal eixos curto e longo. O uso do Doppler contínuo do refluxo tricúspide para cálculo da PSAP, de acordo com equação de Bernoulli; Doppler contínuo do fluxo mitral para cálculo de gradientes. A avaliação da alteração da função sistólica global do VE e VD durante o exercício é importante.

A maior vantagem do exercício na bicicleta é permitir a obtenção da imagem simultânea durante todo o esforço em seus vários estágios. Já na esteira ergométrica é necessária à coleta das imagens imediatamente após o exercício, dentro de 1 a 2 minutos. A esteira é o protocolo mais comumente utilizado em nosso meio e os pacientes conseguem atingir cargas mais altas durante o exercício, sendo considerado vantagens do método em relação à bicicleta.

O exercício na bicicleta ergométrica geralmente eleva menos a frequência cardíaca e cerca de 20% mais a resposta da pressão arterial sanguínea durante o exercício do que na esteira, devido à diferença na pré-carga. O consumo de oxigênio tende a ser 10-20% menor na bicicleta e deve ser levado em consideração na interpretação dos resultados.

O teste limitado por sintomas com objetivo de atingir pelo menos 85% da FC máxima prevista para idade é recomendado.

São contra-indicações absolutas ao ecocardiograma de esforço: infarto agudo do miocárdio (dentro de 48 h); angina instável de alto risco; arritmias não

controladas; estenose aórtica grave sintomática; Insuficiência cardíaca descompensada; tromboembolismo pulmonar agudo; dissecação de aorta; pericardite ou miocardite aguda<sup>48</sup>.

São contra-indicações relativas ao ecocardiograma de esforço: lesão de tronco de coronária; hipertensão arterial grave maior que 200 mmHg ou diastólica maior que 110 mmHg; janela acústica ruim; inabilidade física ou mental de realizar exercício, taquiarritmia ou bradiarritmia e cardiomiopatia hipertrófica<sup>48</sup>.

Complicações secundárias ao teste ou ecocardiograma de esforço: bradiarritmias, taquiarritmias, síndrome coronariana aguda, insuficiência cardíaca, hipotensão, choque, morte (rara 1 por 10 000, talvez menor), trauma muscular<sup>50</sup> e edema agudo de pulmão.

### **2.3.2 Ecocardiograma sob estresse farmacológico na estenose mitral**

Estudo de 1997 comparou ecocardiograma de esforço físico e ecocardiograma com dobutamina demonstrando que elevação da PSAP e gradiente médio nos dois métodos foi similar, apesar do aumento maior da FC durante o exercício. Concluindo que, em pacientes com EM e sintomas equívocos, os dois métodos são eficazes para avaliar repercussão hemodinâmica e orientar decisão clínica<sup>51</sup>.

Belgi e col. observaram que pacientes que desenvolveram dispneia durante infusão de dobutamina apresentaram maior e significativo aumento no gradiente médio e PSAP em comparação aos pacientes sem dispneia. A PSAP em repouso, AVM e escore mitral subvalvar, que é indicativo de lesão valvar, puderam predizer a resposta do gradiente médio de forma significativa. Estes resultados sugerem que pacientes que apresentam dispneia durante ecocardiograma com dobutamina apresentam maior aumento dos parâmetros hemodinâmicos do que os pacientes em que a dispneia não pode ser provocada<sup>52</sup>.

Em outro estudo, a PSAP no esforço foi o único preditor da capacidade funcional em pacientes com EM. A  $C_n$  teve correlação estreita com PAP basal e de esforço<sup>53</sup>.

A resistência valvar mitral (RVM) tem sido estudada como parâmetro de gravidade da EM. A RVM incorpora gradiente de pressão e dados de fluxo, podendo ser estimada pelo ecocardiograma através da seguinte fórmula:  $RVM = 1333 \times \text{gradiente médio} / Q$ . Q = taxa de fluxo transmitral, calculada pela divisão do volume de ejeção pelo tempo de enchimento diastólico<sup>53</sup>. A RVM basal foi o preditor mais forte e independente da PAP em repouso e no esforço em pacientes com EM, e neste aspecto foi superior à AVM e gradiente médio<sup>53</sup>.

Estudo de Roshdy H. S. e col. comparou pacientes assintomáticos com sintomáticos portadores de EM leve a moderada. Os autores observaram diminuição da RVM nos assintomáticos e aumento nos sintomáticos de forma significativa, concluindo que mudanças na RVM podem expressar gravidade da estenose e descrever discrepâncias nos sintomas de pacientes com EM leve a moderada<sup>54</sup>. Neste estudo a variação do gradiente médio também foi significativamente maior nos pacientes sintomáticos, aumento maior que 1,3 mmHg teve sensibilidade de 92% e especificidade de 18%. No entanto, devido à sua baixa especificidade, este parâmetro não teve aplicação prática.

Estudo prospectivo de Reis e col. avaliou 53 pacientes com EM submetidos ao ecocardiograma com dobutamina, com seguimento de  $60,5 \pm 11$  meses. Nesse estudo o aumento absoluto do gradiente médio permitiu identificar subgrupos de paciente com risco de complicações clínicas. O gradiente médio  $\geq 18$  mmHg no pico da dose de dobutamina foi o melhor preditor de eventos adversos, especialmente em pacientes com EM moderada. O ponto de corte de 18 mmHg teve sensibilidade de 90%, especificidade de 87% e acurácia de 90% em predizer eventos clínicos<sup>55</sup>. Entretanto, a PSAP basal ou durante o estresse não foi avaliada neste estudo.

Chirio e col. avaliaram 44 pacientes com EM, com seguimento de  $73,6 \pm 16,6$  meses e dividiram em dois grupos: pacientes que atingiram gradiente médio  $\geq 15$  mmHg ou PSAP  $\geq 60$  mmHg e pacientes com gradiente médio  $< 15$  mmHg e PSAP  $< 60$  mmHg. O intervalo de tempo livre de eventos foi maior no grupo com gradiente médio e PSAP  $< 15$  e  $60$  mmHg respectivamente. A sobrevida livre de eventos em 2 anos foi maior neste grupo, porém sem diferença significativa em 5 anos de seguimento<sup>56</sup>.

### 2.3.2.1 Protocolo do ecocardiograma sob estresse farmacológico

Dobutamina é o fármaco utilizado em pacientes com EM, um beta agonista com efeitos cronotrópico e inotrópico positivos, que determina aumento do débito cardíaco. A resistência vascular periférica e pulmonar pode diminuir pelo seu efeito nos receptores B2.

O ecocardiograma sob estresse com dobutamina (EED) tem sua principal indicação nos pacientes com incapacidade de realizar esforço físico, sendo um exame seguro e exequível em pacientes com EM<sup>55</sup>.

O protocolo utiliza dobutamina em infusão contínua, com incremento de doses a cada três minutos até dose máxima 50 mcg/Kg por minuto. O exame é interrompido quando atingir a FC alvo; houver aparecimento de dispneia, dor torácica; início de arritmia ventricular ou supraventricular significativa; ou atingir dose máxima do fármaco.

A medida da pressão e o registro de ECG devem ser realizados em repouso e a cada estágio. O monitoramento de sintomas é feito durante todo o exame.

Não há contraindicação absoluta ao EED<sup>57</sup>. Pacientes com história de arritmia atrial complexa (FA paroxística, taquicardia supraventricular paroxística) ou arritmia ventricular (taquicardia ventricular sustentada ou fibrilação ventricular) ou com hipertensão arterial sistêmica moderada a grave não devem ser submetidos ao EED<sup>58</sup>.

Efeitos colaterais graves são raros durante o EED, com morte, infarto do miocárdio ou taquiarritmia sustentada ocorrendo em 3 por 1000<sup>59</sup>.

### **2.3.3 Conclusões**

Vários fatores podem contribuir para manifestação clínica e evolução dos pacientes com EM e o ecocardiograma de esforço permanece como uma ferramenta importante para avaliação destes pacientes.

Segundo o guideline da ACC/AHA<sup>21</sup> e diretriz brasileira<sup>16</sup> a intervenção valvar pode ser indicada levando-se em consideração o aumento da PSAP > 60 mmHg e gradiente médio > 15 mmHg durante o exercício. Esta indicação é baseada em nível de evidência C, sendo os valores de corte arbitrários, não

pautados por estudos clínicos suficientes. Trabalhos prospectivos com amostra adequada são necessários para definir melhor estes valores e também para estabelecer quais os parâmetros que se associam com desfechos clínicos adversos.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

- Avaliar a resposta da pressão arterial pulmonar ao esforço físico em pacientes com estenose mitral reumática.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Identificar os principais fatores associados aos valores da pressão arterial pulmonar no pico do esforço físico;
- Correlacionar a complacência atrioventricular basal com o valor da pressão arterial pulmonar atingida no pico do esforço físico;
- Correlacionar a pressão sistólica de artéria pulmonar durante o esforço com os demais critérios ecocardiográficos de gravidade da estenose mitral;
- Determinar a associação entre sintomas e pressão de artéria pulmonar durante esforço;

## 4. MÉTODOS

### 4.1 Aspectos Éticos

O presente estudo, inscrito na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – COEP, da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, sob o parecer no. 999.874 CAAE X (ANEXO A) e pela Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão – DEPE, do Hospital das Clínicas da UFMG.

Antes de iniciar a participação nesta pesquisa, os voluntários receberam todas as informações relacionadas aos objetivos propostos e procedimentos metodológicos do estudo, e, após concordarem em participar, assinaram os termos de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A) para participação no estudo. A condução da pesquisa foi norteadada pela resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

### 4.2 Sistema de busca na literatura

As pesquisas bibliográficas foram realizadas a partir de consulta à base de dados *Medline*, compilada pela *National Library of Medicine*, dos Estados Unidos da América e da *Lilacs*, disponíveis na Internet. Utilizaram-se os seguintes descritores: "mitral stenosis" AND "echocardiography, stress\*", "mitral stenosis" AND "stress echocardiography", "mitral stenosis" AND "echocardiography" AND "dobutamine" e combinação entre elas nas línguas inglesa e portuguesa. Não houve restrição de data das publicações. Foram também utilizados para a bibliografia livros de referência sobre os temas estudados.

### 4.3 Seleção de amostra

Utilizando um desenho transversal, pacientes diagnosticados com estenose mitral reumática foram selecionados no ambulatório de Cardiologia - HC/UFMG. A assistência ao paciente independia da aceitação ou não de participar do estudo.

Os critérios de inclusão adotados na seleção da amostra foram: pacientes com estenose mitral reumática; pura ou associada a outras lesões valvares, desde que sem repercussão hemodinâmica, em geral leves, com exceção da insuficiência tricúspide funcional; concordância voluntária e por escrito de participação no estudo.

Os critérios de exclusão foram: pacientes portadores de doenças pulmonares, renais ou outras patologias sistêmicas significativas; outras cardiopatias que não a reumática; gravidez; classe funcional IV; limitações músculo - esqueléticas ou qualquer outro tipo de condição que afete a capacidade de realizar exercício físico.

#### **4.4 Cálculo amostral**

A amostra foi calculada estimando-se uma elevação de 20% nos níveis da pressão arterial pulmonar no pico de esforço em relação ao valor basal. Baseando-se em estudo prévio<sup>34</sup> incluindo pacientes com estenose mitral, o valor basal médio da pressão sistólica de artéria pulmonar foi de 44 mmHg com desvio padrão de 19 mmHg. Considerando-se erro alfa de 0,05, poder estatístico de 90% obteve-se uma amostra de 78 pacientes. O cálculo da amostra foi feito utilizando-se o software G Power, versão 3.1.0.

#### **4.5 Dinâmica do estudo**

Os sujeitos previamente selecionados foram submetidos à avaliação clínica e exame físico, realização de eletrocardiograma de 12 derivações e de ecocardiograma em repouso e durante o exercício. Nenhuma medicação foi suspensa para realização do exame.

Os exames de ecocardiograma foram realizados por intermédio dos aparelhos Ie33 Philips e Vivid q GE, com transdutores multifrequenciais, no setor de ecocardiografia do Hospital das Clínicas- UFMG.

As técnicas de ecocardiografia e cálculos foram realizados de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia<sup>22; 60; 61</sup>. Os estudos envolveram emprego de parâmetros ecocardiográficos convencionais para determinar a gravidade da lesão valvar mitral: área valvar mitral

(planimetria e PHT “pressure half time”), gradientes transvalvar mitral de pico e médio. A pressão sistólica na artéria pulmonar foi estimada através da velocidade do jato regurgitante tricúspide (equação modificada de Bernoulli) e acrescentado o valor estimado de pressão do átrio direito através da avaliação do diâmetro e colabamento da veia cava inferior durante o ciclo respiratório (3, 8 e 15 mmHg)<sup>60</sup>. A  $C_n$  obtida através da equação:  $C_n$  (ml/mmHg) = 1270 × (área valvar [cm<sup>2</sup>]/rampa de desaceleração da onda E [cm/s<sup>2</sup>]). Outros parâmetros obtidos no estudo foram volume do átrio esquerdo e fração de ejeção do VE (método de Simpson).

Foram realizadas medidas de 5 batimentos consecutivos nos pacientes com FA e 3 nos pacientes em ritmo sinusal com obtenção de média para cálculo de gradientes transvalvar mitral e PSAP.

#### **4.6 Protocolo de exercício:**

O exercício físico foi realizado na ciclo - maca Inbramed CGL- 04, Brasília/DF (bicicleta adaptada à uma maca), o que permitiu a aquisição simultânea das imagens ecocardiográficas durante todo o exercício.

Foi utilizado protocolo de rampa, com duração de 12 minutos, com incremento gradual da carga, iniciando com 5 W até atingir 100 W. Os pacientes que conseguiram completar os 12 minutos, o exercício foi continuado até exaustão. Equipamento utilizado Heartware Ergo 13 windows, versão 1.0.3.0 D13.

Os parâmetros ecocardiográficos avaliados no esforço foram gradientes transvalvar mitral de pico e médio, pressão sistólica de artéria pulmonar, avaliação subjetiva da contratilidade do VD e do VE.

Frequência cardíaca, pressão arterial sistêmica e eletrocardiograma foram monitorados durante todo o exame.

A avaliação da tolerância ao esforço por meio da percepção subjetiva de cansaço foi obtida pela escala de Borg modificada (de zero a dez)<sup>62</sup>.

Os critérios para interrupção do exercício foram cansaço, fadiga muscular, dor em membro inferior e atingir a FC máxima prevista para idade.

Nenhum exame foi interrompido por elevação excessiva da pressão arterial sistêmica ou alterações eletrocardiográficas arrítmicas ou isquêmicas.

Todas as imagens foram colhidas pelo mesmo examinador. Um fisioterapeuta treinado e um acadêmico de medicina participaram dos exames.

## 5. RESULTADOS

Os resultados encontrados são demonstrados em formato de artigo científico enviado à revista The Journal of the American Society of Echocardiography (JASE).

### 5.1 Artigo:

#### **Pulmonary pressure response to exercise in patients with mitral stenosis**

Sanny Cristina de Castro Faria<sup>1</sup>, Henrique Silveira Costa<sup>1</sup>, Bruno Righi Santana Silva<sup>2</sup>, Andre Gorle de Miranda Chaves<sup>2</sup>, Iara Lisa<sup>2</sup>, Nicole de Paula Aarão Faleiro<sup>2</sup>, Maria Carmo Pereira Nunes<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Postgraduate Course of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Department of Internal Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil.

<sup>2</sup>Medical School and Hospital das Clínicas of the Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil.

#### **Correspondence to:**

Maria do Carmo Pereira Nunes

Av. Professor Alfredo Balena, 190, 5º andar, Santa Efigênia, 30.130-100, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

Tel +55 31 34099746, Fax: +55 31 34099437.

E-mail: mcarmo@waymail.com.br

## ABSTRACT

**Introduction:** The clinical presentation of rheumatic mitral stenosis (MS) varies widely and symptoms may be inconsistent with the standard measurements of MS severity. Pulmonary hypertension is a main determinant of functional capacity and cannot be determined by the stenotic lesion itself. Additionally, the factors related to an inappropriately increased pulmonary pressure at exercise are not well defined. **Objective:** This study assessed the parameters associated with pulmonary pressure response to exercise in patients with isolated MS. **Methods:** Eighty-four MS patients, 95% females, aged  $44.9 \pm 10.4$  years, 17 in atrial fibrillation, underwent exercise echocardiography with bicycle. Conventional echocardiography was performed a range of echocardiographic parameters were obtained at baseline and at exercise peak. Net atrioventricular compliance ( $C_n$ ) was estimated at baseline using the equation:  $C_n$  (ml/mmHg) =  $1270 \times (\text{mitral valve area [cm}^2\text{]}/\text{E-wave downslope [cm/s}^2\text{]})$ . Exercise test were continued until target heart rate was reached or significant symptoms developed. **Results:** Exercise was stopped for dyspnea (67.9%) or fatigue (21.4%), duration of  $482.8 \pm 174.0$  sec and peak workload of  $68.9 \pm 22.5$  Watts. The systolic pulmonary artery pressure (SPAP) increased from  $37.6 \pm 13.8$  mmHg at rest to  $64.9 \pm 19.7$  mmHg during exercise ( $p < 0.001$ ). Similarly, the transmitral gradients increased significantly from at rest to peak exercise ( $p < 0.001$ ). Several echocardiographic parameters at rest were associated with SPAP at exercise peak, including mean transvalvular gradient, mitral valve area (MVA), left atrial (LA) diameter, right ventricular function and  $C_n$ . By multivariate analysis, mean transvalvular gradient, LA diameter, MVA and  $C_n$  were independently associated with SPAP at exercise peak, after adjusting for peak exercise heart rate. **Conclusion:** In MS patients, baseline mean transvalvular gradient, LA diameter, MVA, and  $C_n$  were important determinants of exercise-induced pulmonary hypertension.

**Key words:** Mitral stenosis; exercise echocardiography; systolic pulmonary artery pressure; exercise tolerance; functional capacity

## **INTRODUCTION**

Management of mitral stenosis (MS) patients is determined by its severity based on symptoms and the consequences of the obstruction. The conventional indices to assess MS severity are mitral valve area (MAV), mean transmitral pressure gradient and pulmonary artery pressure (PAP). However, discrepancies between patient's status and hemodynamic parameters of MS severity are not uncommon. In these cases, the stress echocardiography may provide additional information to define the hemodynamic impact of MS, which contributes to clinical decision making. Lev et al (1) demonstrated that after the exercise echocardiography test, changes in patient management were recommended for about half of the patients. Reis et al (2) have shown that the mean gradient at peak of dobutamine stress echocardiography predicted adverse clinical outcome in patients with MS.

Pulmonary hypertension (PH) is a main determinant of functional capacity (3-5) and cannot be determined by the stenotic lesion itself. In addition, patients may have normal pulmonary artery pressure at rest but develop a severe pulmonary hypertension during exercise with markedly impairment in functional capacity (6). However, the factors related to an inappropriately increased pulmonary pressure at exercise are not well defined.

Therefore, this study aimed to assess the parameters associated with pulmonary pressure response to exercise in MS patients.

## **METHODS**

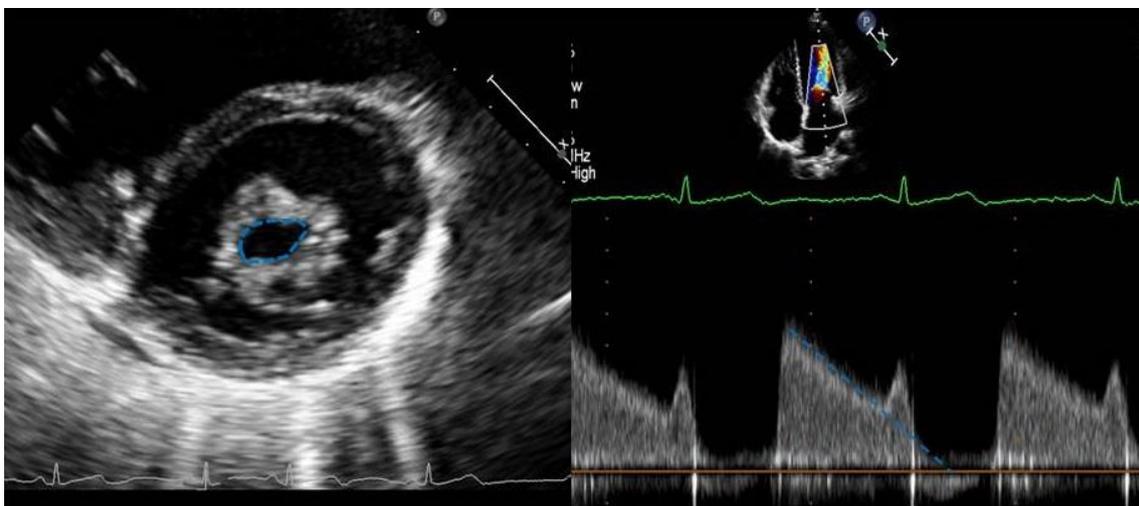
### **Study Population**

A total of 96 consecutive patients with rheumatic mitral stenosis (MS) were enrolled (91 females and 5 males) from March 2014 to November 2015. Exclusion criteria were other significant valvar involvement (except tricuspid regurgitation); other cardiac disease; significant renal, respiratory or other systemic disease; pregnancy; New York Heart Association (NYHA) functional class IV; incapacity to workout. Twelve patients were excluded for the following

reasons: moderate or important mitral regurgitation (n=8), moderate aortic stenosis (n=1), inability to workout (n=1), coronary heart disease (n=1), heart failure (n=1). The 84 remaining patients underwent comprehensive rest and exercise echocardiography. The study was approved by the University of Minas Gerais, Brazil, and all patients gave informed consent.

### Echocardiography at rest

At baseline, two-dimensional (2D) echocardiography imaging and Doppler was performed according to the recommendation of the American Society of Echocardiography (7) using a commercially available system (Philips ie33, Andover, MA or GE Vivid-q Horten, Norway). Chamber dimensions were measured according to standard techniques (7) and mitral valve area (MVA) was obtained by planimetry (8) (figure 1). Left ventricular (LV) volumes and ejection fraction (EF) were assessed by the apical biplane Simpson disk method (7). Left atrial volume was assessed by the biplane area length method (7). Continuous - wave Doppler signal of mitral flow was used to assess transvalvular gradients by using modified Bernoulli equation (8). Net atrioventricular compliance was calculated using the formula:  $C_n$  (ml/mmHg) =  $1270 \times (\text{mitral valve area [cm}^2\text{]}/\text{E-wave downslope [cm/s}^2\text{]})$  (figure 1).

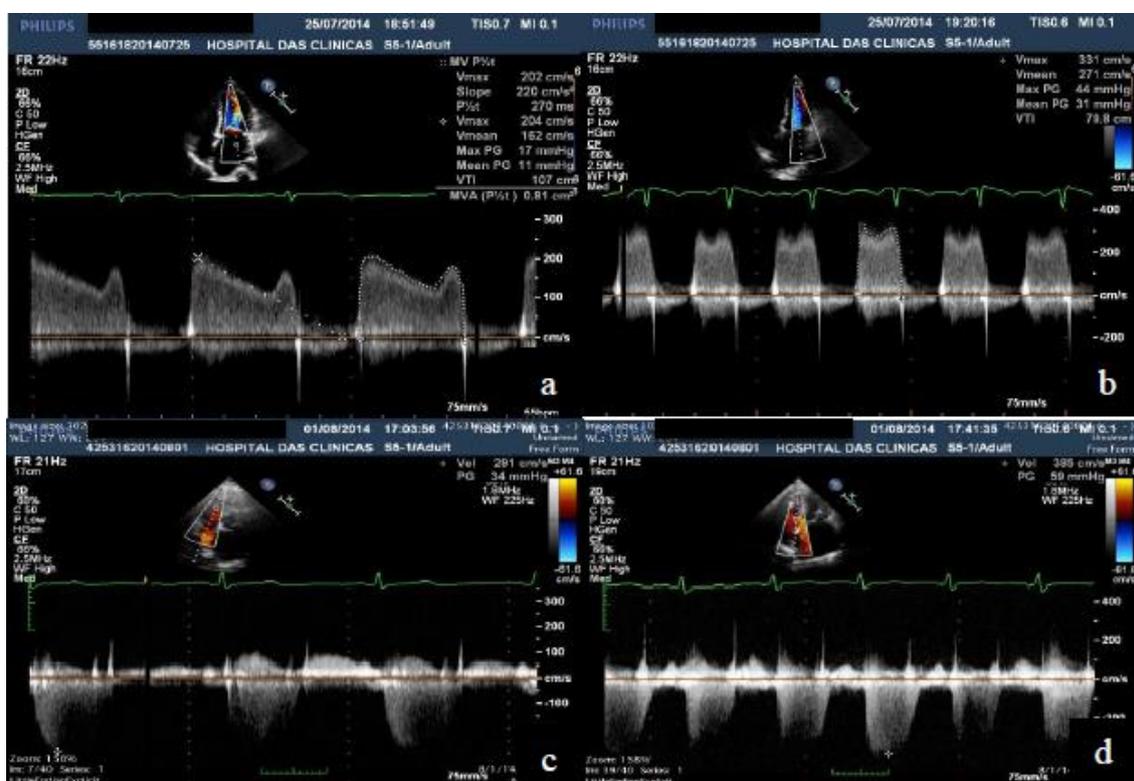


**Figure 1:** Net atrioventricular compliance was estimated from the ratio of mitral valve area by planimetry (on the left) and the slope of the mitral velocity E wave by continuous wave Doppler recording from transmitral flow (on the right).

The continuous-wave Doppler tricuspid regurgitant velocity was used to determine systolic pulmonary artery pressure (SPAP) using the simplified Bernoulli equation. Mean right atrial pressure was estimated based on the diameter of the inferior vena cava and its respiratory change (7). Each echocardiography parameter was averaged from 3 consecutive cycles for patients in sinus rhythm and 5 cycles for patients with atrial fibrillation. All echocardiography data were collected by 1 experienced investigator, blinded to clinical data.

### **Exercise Stress Echocardiography**

A symptom-limited graded bicycle exercise test was performed until exhaustion in a supine position with continuous 2D and Doppler echocardiographic examination. The patients executed bicycle ergometry (Inbramed CGL- 04, Brasília/DF, Brazil) with an initial workload of 5 Watts/min, which was gradually increased until 100 Watts/min at 12 minutes (ramp protocol). Blood pressure and 12-lead electrocardiogram were recorded at rest and every 2 minutes during exercise and recovery periods. At the peak of exercise main parameters of cardiac performance were calculated, including blood pressures, heart rate (HR), left and right ventricular contractility. The peak and mean transvalvular pressure gradients and SPAP were also obtained (figure 2). No routine medication (including beta-blockers) was suspended before the test.



**Figure 2:** Exercise echocardiography of a patient at baseline (on the left) showing an increase in transmitral pressure gradients and tricuspid regurgitant peak velocity at exercise peak (on the right).

## Statistical Analysis

Categorical variables, expressed as number and percentages, were compared using chi-square testing; whereas continuous data, expressed as mean  $\pm$  standard deviation or median and interquartile range, were compared using Student's paired t-test or the Wilcoxon test, as appropriate. Linear multiple regression analysis was used to identify predictors of pulmonary artery pressure at exercise peak. P values  $< 0.05$  were regarded as statistically significant. Statistical analysis was performed using SPSS, version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

## RESULTS

### Patients Characteristics

A total of 84 patients entered in the register of stress echocardiography (*table 1*). Mean age was  $45 \pm 10$  years, 80 patients (95%) were female. Atrial fibrillation was recorded in 17 patients (20%). Forty-five patients (54%) had a history of percutaneous balloon valvuloplasty and 18 patients (21%) had previous surgical open commissurotomy. Twenty-six patients (31%) were in NYHA functional class I, 43 patients (51%) were in NYHA functional class II and 15 patients (18%) were in NYHA functional class III. Overall MVA was  $1.43 \pm 0.39$  cm<sup>2</sup>, indexed LA volume was  $57.9 \pm 19.1$  ml/m<sup>2</sup>, LA diameter was  $48.23 \pm 6.77$  mm, C<sub>n</sub> was  $5.51 \pm 1.48$  ml/mmHg, and LV ejection fraction was  $63.2 \pm 5.7\%$ .

**TABLE 1:** Baseline clinical and echocardiography characteristics of the study population

CLINICAL DATA		FREQUENCY
Age (years)		$44.9 \pm 10.4$
Female gender (n/%)		80 (95.2)
NYHA functional class	I	26 (31)
	II	43 (51.2)
	III	15 (17.9)
Emboic events (n/%)		10 (11.9)
Atrial fibrillation (n/%)		17 (20.2)
Previous intervention	Percutaneous	45 (53.5)
	Surgical	18 (21.4)
<b>Echocardiographic variables</b>		
LVEDd (mm)		$45.1 \pm 4.7$
LVEDs (mm)		$28.9 \pm 4.2$
LVEF (%)		$63.2 \pm 5.7$
MVA (cm <sup>2</sup> )		$1.43 \pm 0.39$
Net atrioventricular compliance (ml/mmHg)		$5.51 \pm 1.48$
LA diameter (mm)		$48.23 \pm 6.77$
Indexed LA volume (ml/m <sup>2</sup> )		$57.9 \pm 19.1$

Data presented as mean and standard deviation (mean  $\pm$  SD) or absolute number and percentage. NYHA = New York Heart Association; LVEDd = left ventricular end diameter diastolic; LVEDs = left ventricular end diameter systolic; LVEF = left ventricular ejection fraction; MVA = mitral valve area; LA left atrial.

### Hemodynamic response during exercise echocardiography

Individual changes of cardiac performance index increased significantly during exercise echocardiography and are summarized in *table 2*. During the exercise echocardiography, peak workloads reached  $68.9 \pm 22.5$  Watts. The test was stopped for dyspnea in 57 patients (67.9%), fatigue in 18 (21.4%) and others in 9 patients (10.7%). Major clinical complication was observed only in 1 patient (pulmonary edema). At the peak exercise, significant increase in mean transvalvular gradient ( $7.3 \pm 3.4$  to  $19.2 \pm 7.8$  mmHg,  $P < 0.001$ ) and SPAP values ( $37.6 \pm 13.8$  to  $64.9 \pm 19.7$  mmHg,  $P < 0.001$ ) were observed.

**TABLE 2:** Clinical and echocardiographic parameters assessed at rest and at exercise peak.

Variables	Basal	Exercise peak	p-value
HR (bpm)	$73.2 \pm 12.3$	$120.6 \pm 23.0$	<b>&lt; 0.001</b>
SBP (mmHg)	$119.9 \pm 15.0$	$144.9 \pm 18.5$	<b>&lt; 0.001</b>
DBP (mmHg)	$78.2 \pm 8.2$	$86.4 \pm 11.1$	<b>&lt; 0.001</b>
Peak gradient (mmHg)	$15.2 \pm 5.8$	$31.4 \pm 10.9$	<b>&lt; 0.001</b>
Mean gradient (mmHg)	$7.3 \pm 3.4$	$19.2 \pm 7.8$	<b>&lt; 0.001</b>
SPAP (mmHg)	$37.6 \pm 13.8$	$64.9 \pm 19.7$	<b>&lt; 0.001</b>

Data presented as mean and standard deviation (mean  $\pm$  SD). HR = heart rate; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; SPAP = systolic pulmonary pressure.

### Determinants of pulmonary pressure response to exercise

Factors associated with pulmonary pressure response to exercise are shown in *Table 3*. There was a correlation between SPAP and echocardiography parameters of MS severity, including mean transvalvular gradient, MVA, LA diameter,  $C_n$  and RV myocardial performance index. There were positive correlation between peak exercise HR and SPAP,  $\Delta$  HR and  $\Delta$  SPAP ( $r = 0.375$ ,  $p = 0.001$ ),  $\Delta$  HR and  $\Delta$  mean transvalvular gradient ( $r = 0.529$ ,  $p < 0.001$ ) and moderate correlation between  $\Delta$  SPAP and  $\Delta$  mean transvalvular gradient ( $r = 0.587$ ,  $p < 0.001$ ).

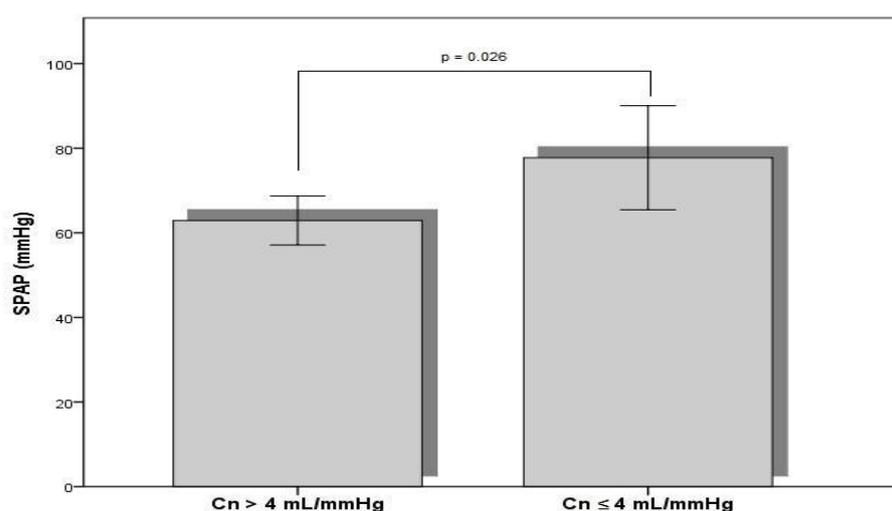
By multivariate analysis, the independent factors associated with pulmonary pressure at exercise peak were mean transvalvular gradient, LA diameter, MVA

and  $C_n$  ( $p = \mathbf{0.026}$ ), after adjustment for heart rate reached at exercise peak; (table 3). When the patients were stratified according to the  $C_n$  values, the patients with  $C_n \leq 4$  ml/mmHg developed a greater increase in pulmonary artery pressure during exercise testing than those who had  $C_n > 4$  ml/mmHg (figure 3).

**TABLE 3:** Factors associated with pulmonary pressure response to exercise in overall patients population with mitral stenosis

Variable	B-coefficient	Univariable	Multivariable*
		p Value	p Value
Age (years)	-0.005	0.045	0.814
Atrial fibrillation	-0.049	0.505	0.067
Left atrial diameter (mm)	0.014	0.003	<b>0.003</b>
Mean gradient (mmHg)	0.049	<0.001	<b>&lt;0.001</b>
Mitral valve area (cm <sup>2</sup> )	-0.290	<0.001	<b>0.014</b>
RV myocardial performance index	0.346	0.049	0.237
$C_n$ (mL/mmHg)	-0.047	0.023	<b>0.026</b>
Peak exercise HR (bpm)	0.004	0.005	<b>&lt;0.001</b>

\* The  $R^2$  value for the final multivariate model was 0.61



**Figure 3:** Systolic pulmonary artery pressure at exercise peak according to  $C_n$  values.

## **DISCUSSION**

The present study demonstrates that  $C_n$ , mean transvalvular gradient, MVA and LA diameter are the main predictors of pulmonary pressure response to exercise in patients with MS. These are well known echocardiographic parameters to assess the disease severity. Previous studies have already shown these factors affected the PAP response (3-6, 9-13). To the present study included a larger number of patients than previous studies in this field and showed a combination of parameters that predict pulmonary artery response to exercise testing. Stress echocardiography is recommended when there is a discrepancy between patient's functional status and hemodynamic parameters of MS severity. In patients with MVA mildly reduced and with significant dyspnea, the exercise echocardiography provides relevant incremental information over clinical and rest Doppler echocardiography data, remaining a primary tool necessary to define the real hemodynamic impact of MS. As the HR plays a determinant role to the PAP response to exercise with a correlation between HR and exercise tolerance, patients with AF and rapid ventricular response may have exercise intolerance with low functional capacity despite non-severe MS (1).

Indeed, the functional consequence of the obstruction cannot be defined only based on value of MV area. Discrepancies between presumed NYHA functional class and MV area (clinical-morphologic dissociation) account for up to 30% of patients with mitral stenosis (2). Symptoms of dyspnea can also be precipitate by other factors such as emotional stress, infection and pregnancy. In addition, the NYHA functional class is a subjective estimate of a patient's functional ability based on symptoms and it should not be the only parameter to determine valve intervention. Thus, exercise echocardiography is also indicated when there is uncertainty regarding the patient's functional class.

### **Echocardiography predictors of pulmonary artery systolic pressure during exercise**

The increase of PAP during exercise is the major determinant of development of dyspnea during exercise (3-5, 10, 13). The dyspnea during the exercise test is caused by flow-dependent increases in gradients across the stenotic mitral

valve, which leads to further increase in left atrial pressure and consequently elevation of pulmonary pressure.

The rest mitral mean gradient was the best predictor of adaptation to exercise, according to Grimaldi et al (12). Song et al considered it the only independent predictor to the increase of SPAP (4). The change in mean transvalvular gradient was correlated to dyspnea during stress echocardiography in the studies of Deswarte (9), Roshdy (14) e Belgi (13). Reis et al demonstrated the diastolic mitral valve mean gradient at peak dobutamine stress echocardiography was tightly correlated with clinical events, especially in patients with moderate disease. Mean gradient  $\geq 18$  mmHg identified a subgroup of high-risk patients who required mitral valve intervention (2). Chirio et al showed that a mean mitral gradient  $< 15$  mmHg and SPAP  $< 60$  mmHg during dobutamine stress echocardiography was correlated with less events in the 2 year of follow-up. However, in five years there was no significant difference in event - free survival (15). Therefore, despite gradient be flow-dependent and tight influenced by HR, it remains an important determinant of severity, being considered as predictor of outcome in MS patients.

Despite limitations of the various methods used to assess mitral valve area, it is still the major index used to categorize MS severity, guide therapy, and monitor the disease progression. Song and Belgi observed that MVA was the only significant predictor of mean mitral gradient increase during stress echocardiography (4, 13). Some studies found no correlation between MVA and PAP during exercise (9, 10), suggesting that other factors are involved in determining PH in the setting of MS.

Left atrial compliance has been reported to be the main determinant of pulmonary hypertension during exercise in patients with MS. Net atrioventricular compliance ( $C_n$ ), which is essentially dictated by left atrial compliance, can be calculated noninvasively by Doppler echocardiography. Schwammenthal et al evaluating 20 patients with MS demonstrated a close correlation between  $C_n$  and exercise PAP. Patients with low  $C_n$  were more symptomatic, and these symptoms were related to severity of PAP during exercise echocardiography (6). Brochet and Izgi also emphasized that  $C_n$  as a major determinant of HP (5, 10). Deswarte did not find any correlation between PAP and  $C_n$ . However, in

this study there were a large number of patients with AF (15/39) which limits the calculation of  $C_n$ . Indeed, the correlation between  $C_n$  and dyspnea is greater in the subgroup of patients in sinus rhythm, attesting to the difficulty in measuring a reliable E-wave slope in atrial fibrillation (10). Furthermore, a rapid ventricular response to exercise with subsequent reduction in diastolic filling time can be the main factor that contributes to increase in PAP during exercise in the patients with AF.

In the study of Kilickesmez et al, which was the only to show that LA diameter as an independent predictor of increase SPAP > 60 mmHg during exercise.

Chirio et al in their prospective study to evaluate clinical outcomes of the patients underwent a dobutamine stress echocardiography who reached a mean gradient equal or greater than 15 mmHg and/ or SPAP  $\geq$  60 mmHg. The event-free interval and 2 years event-free survival were higher in the patients who did not reach these values. However, there was no comparison with other cutoff points to define the best predictor value of clinical events.

In the study of Brochet et al, the PAP value above 60 mmHg was able to discriminate patients with impaired functional capacity. Dyspnea was associated with a rapid increase of mean gradient and relative SPAP (ratio of peak / rest SPAP), but not with the 60 mmHg peak SPAP threshold (10). Deswarte et al observed that patients who underwent a previous surgical intervention had smaller NYHA ( $p = 0.004$ ) and larger valve area, although 67% of them exhibited a mitral mean gradient  $\geq$ 15 mmHg and SPAP  $\geq$  60 mmHg during exercise (9). Similarly, in our study 11 patients (42%) were asymptomatic but they reached significant elevation of SPAP ( $\geq$  60 mmHg) during exercise. In addition, among of 34 patients who were in functional class I/II and MVA  $\geq$  1.5 cm<sup>2</sup>, 10 (31%) of them developed SPAP  $\geq$  60 at exercise peak. However, clinical implications of this finding are not clearly evaluated.

Other parameters have been implicated in the exercise tolerance in MS. Deswarte et al including 39 patients with MS found that resting RV longitudinal function assessed by tricuspid annulus systolic velocity was a determinant of maximal workload, independent of mitral mean gradient. In the present study, we did not find correlation between RV function at rest and PAP response to exercise.

## **Study Limitations**

The inclusion of patients with AF influences to  $C_n$  and gradients assessment in a significant manner. In the subset of patients with AF is necessary to obtain consecutive measures but the precision is still questionable. The LA function and dynamics are different in patients with atrial fibrillation.

The drugs were not stopped and could have influenced the results. The HR has strong correlation with SPAP response, however, exercise echocardiography helped to optimize the treatment in many patients.

## **Clinical implications**

The cutoff value of 60 mmHg of SPAP at exercise peak used for clinical decision-making process remains arbitrary and was based on limited studies (16, 17). The question that has been raised is if this threshold value is able to predict disease progression to guide patient management.

In addition, it is unclear whether in the setting of MS with rhythm disturbances, this value of SPAP still can predict further deterioration of symptoms to require intervention.

## **CONCLUSION**

In MS patients, baseline mean transvalvular gradient, LA diameter, MVA and  $C_n$  were important determinants of exercise-induced pulmonary hypertension. An increase in heart rate with subsequent reduction in diastolic filling time was independently associated with pulmonary artery pressure at exercise peak exercise. These baseline parameters were able to predict the hemodynamic repercussion of MS and potentially be helpful for clinical decision making-up in patients with MS.

## REFERENCES:

1. Lev EI, Sagie A, Vaturi M, Sela N, Battler A, Shapira Y. Value of exercise echocardiography in rheumatic mitral stenosis with and without significant mitral regurgitation. *The American journal of cardiology*. 2004;93(8):1060-3.
2. Reis G, Motta MS, Barbosa MM, Esteves WA, Souza SF, Bocchi EA. Dobutamine stress echocardiography for noninvasive assessment and risk stratification of patients with rheumatic mitral stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(3):393-401.
3. Tunick PA, Freedberg RS, Gargiulo A, Kronzon I. Exercise Doppler echocardiography as an aid to clinical decision making in mitral valve disease. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 1992;5(3):225-30.
4. Song JK, Kang DH, Lee CW, Lee SG, Cheong SS, Hong MK, et al. Factors determining the exercise capacity in mitral stenosis. *The American journal of cardiology*. 1996;78(9):1060-2.
5. Izgi C, Ozdemir N, Cevik C, Ozveren O, Bakal RB, Kaymaz C, et al. Mitral valve resistance as a determinant of resting and stress pulmonary artery pressure in patients with mitral stenosis: a dobutamine stress study. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2007;20(10):1160-6.
6. Schwammenthal E, Vered Z, Agranat O, Kaplinsky E, Rabinowitz B, Feinberg MS. Impact of atrioventricular compliance on pulmonary artery pressure in mitral stenosis: an exercise echocardiographic study. *Circulation*. 2000;102(19):2378-84.
7. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1-39 e14.
8. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(1):1-23; quiz 101-2.
9. Deswarte G, Richardson M, Polge AS, Pouwels S, Ennezat PV, Trochu JN, et al. Longitudinal right ventricular function as a predictor of functional capacity in patients with mitral stenosis: an exercise echocardiographic study. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(6):667-72.
10. Brochet E, Detaint D, Fondard O, Tazi-Mezalek A, Messika-Zeitoun D, lung B, et al. Early hemodynamic changes versus peak values: what is more

useful to predict occurrence of dyspnea during stress echocardiography in patients with asymptomatic mitral stenosis? *Journal of the American Society of Echocardiography* : official publication of the American Society of Echocardiography. 2011;24(4):392-8.

11. Kilickesmez KO, Ozkan AA, Abaci O, Camlica H, Kocas C, Kaya A, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide indicates exercise induced augmentation of pulmonary artery pressure in patients with mitral stenosis. *Echocardiography*. 2011;28(1):8-14.

12. Grimaldi A, Olivotto I, Figini F, Pappalardo F, Capritti E, Ammirati E, et al. Dynamic assessment of 'valvular reserve capacity' in patients with rheumatic mitral stenosis. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2012;13(6):476-82.

13. Belgi A, Yalcinkaya S, Umuttan D, Golbasi I, Kabukcu M, Sancaktar O, et al. Echocardiographic predictors of hemodynamic response and significance of dyspnea development in patients with mitral stenosis during dobutamine stress echocardiography. *The Journal of heart valve disease*. 2003;12(4):482-7.

14. Roshdy HS, Meshrif AM, El D, II. Value of the mitral valve resistance in evaluation of symptomatic patients with mild and moderate mitral stenosis--a dobutamine stress echocardiographic study. *Echocardiography*. 2014;31(3):347-52.

15. Chirio C, Anselmino M, Mangiardi L, Morello M, Oliaro E, Omede P, et al. Is dobutamine stress echocardiography predictive of middle and late term outcomes in mitral stenosis patients? *Minerva cardioangiologica*. 2007;55(3):317-23.

16. Leavitt JI, Coats MH, Falk RH. Effects of exercise on transmitral gradient and pulmonary artery pressure in patients with mitral stenosis or a prosthetic mitral valve: a Doppler echocardiographic study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991;17(7):1520-6.

17. Tamai J, Nagata S, Akaike M, Ishikura F, Kimura K, Takamiya M, et al. Improvement in mitral flow dynamics during exercise after percutaneous transvenous mitral commissurotomy. Noninvasive evaluation using continuous wave Doppler technique. *Circulation*. 1990;81(1):46-51.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o projeto de pesquisa pronto, enfrentamos alguns desafios na realização dos exames, ou seja, na parte prática do estudo. Elaboramos um protocolo de estresse físico para pacientes com EM, até então inexistente em nosso serviço. Diversos parâmetros foram definidos como a carga inicial, a carga final, duração e critérios de interrupção do exame, entre outros. Como nos centros urbanos, a bicicleta não é um meio comum de transporte, muitos pacientes tiveram dificuldade no uso da ciclo-maca, sendo necessário um período de treinamento. A presença de um fisioterapeuta neste contexto foi essencial tanto para acertar os ajustes da bicicleta quanto para estimular o paciente durante a realização do exercício.

A experiência e o hábito de pedalar influenciam e muito na tolerância ao exercício e carga atingida. Um dos nossos pacientes, provavelmente o mais grave, habituado ao uso da bicicleta, não só concluiu o protocolo, como não demonstrou sinais clínicos de exaustão, apesar de apresentar AVM 0,8 cm<sup>2</sup>, PSAP em repouso: 84 mmHg e PSAP no pico de esforço de 123 mmHg, gradiente médio basal de 17 mmHg e no pico do esforço de 41 mmHg. Enquanto outros pacientes com EM leve não conseguiram realizar exercício por poucos minutos devido à fadiga muscular intensa.

Durante a realização dos exames percebemos, inicialmente de forma subjetiva e depois de maneira objetiva, que muitos pacientes pouco sintomáticos, com área valvar > 1,5 cm<sup>2</sup> atingiam PSAP  $\geq$  60 mmHg e gradiente médio  $\geq$  15 mmHg, sem limitação funcional significativa e com bom desempenho na bicicleta. Esses achados pareciam estar estreitamente relacionados ao aumento da FC. Uma questão importante seria como explicar que pacientes assintomáticos, alguns com boa abertura da valva após valvuloplastia mitral percutânea recente atingiam gradientes e PSAP tão elevados? Após revisão mais detalhada da literatura identificamos que estas indagações já se encontravam em alguns estudos mais recentes e que ainda não há definição clara de qual seria o melhor valor de corte de PSAP e gradientes para indicação de intervenção. Diante destas interrogações e da falta de estudos prospectivos suficientes, decidimos continuar nosso estudo e avaliar desfecho clínico destes pacientes, com intuito de tentar definir um valor

de corte adequado que pudesse prever evolução desfavorável com impacto na decisão clínica.

O ecocardiograma de esforço auxilia e muito a definir a causa de dispneia e definir gravidade dos pacientes com EM. Após 84 exames realizados, torna-se evidente que através do ecocardiograma de esforço pode-se quantificar claramente a gravidade e repercussão da EM. O grau de limitação funcional baseado na história clínica apresenta alguma subjetividade e depende de vários fatores, especialmente dos hábitos de vida em relação à prática de atividades físicas. Nesse contexto, o ecocardiograma de esforço é fundamental para se definir o impacto adicional da cardiopatia subjacente na intolerância ao exercício físico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 **Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of WHO expert consultation on rheumatic fever and rheumatic heart disease. World Health Organization. Geneva:2001.** 2001 Oct29-Nov1. 2001
- 2 ZUHLKE, L. et al. Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). **Eur Heart J**, v. 36, n. 18, p. 1115-22a, May 7 2015.
- 3 DAJANI, A. S. Current status of nonsuppurative complications of group A streptococci. **Pediatr Infect Dis J**, v. 10, n. 10 Suppl, p. S25-7, Oct 1991.
- 4 ENIO LEÃO, E. J. D. C., JOAQUIM ANTONIO CESAR MOTA, MARCOS BORATO. *Pediatria ambulatorial*. In: (Ed.). 4.ed. Belo Horizonte/ MG: Coopmed, 2005.
- 5 MARIJON, E. et al. Rheumatic heart disease. **Lancet**, v. 379, n. 9819, p. 953-64, Mar 10 2012.
- 6 WORKING GROUP ON PEDIATRIC ACUTE RHEUMATIC, F. et al. Consensus guidelines on pediatric acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. **Indian Pediatr**, v. 45, n. 7, p. 565-73, Jul 2008.
- 7 MEIRA, Z. M. et al. Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvar disease in Brazilian children and adolescents. **Heart**, v. 91, n. 8, p. 1019-22, Aug 2005.
- 8 Diretrizes brasileiras para o diagnóstico, tratamento e prevenção da febre reumática. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 93, p. 3-18, 2009.
- 9 TARASOUTCHI, F. et al. [Brazilian Guidelines for Valve Disease - SBC 2011 / I Guideline Inter-American Valve Disease - 2011 SIAC]. **Arq Bras Cardiol**, v. 97, n. 5 Suppl 1, p. 1-67, 2011.
- 10 PATO, M. F. et al. Determinants of prolonged length of hospital stay after cardiac surgery: impact of rheumatic heart disease **MedicalExpress**, 2015.
- 11 IUNG, B. et al. Valvular heart disease in the community: a European experience. **Curr Probl Cardiol**, v. 32, n. 11, p. 609-61, Nov 2007.
- 12 NKOMO, V. T. et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. **Lancet**, v. 368, n. 9540, p. 1005-11, Sep 16 2006.

- <sup>13</sup> WOOD, P. An appreciation of mitral stenosis. I. Clinical features. **Br Med J**, v. 1, n. 4870, p. 1051-63; contd, May 8 1954.
- <sup>14</sup> OLESEN, K. H. The natural history of 271 patients with mitral stenosis under medical treatment. **Br Heart J**, v. 24, p. 349-57, May 1962.
- <sup>15</sup> SELZER, A.; COHN, K. E. Natural history of mitral stenosis: a review. **Circulation**, v. 45, n. 4, p. 878-90, Apr 1972.
- <sup>16</sup> TARASOUTCHI, F. et al. Diretriz Brasileira de Valvopatias - SBC 2011/ I Diretriz Interamericana de Valvopatias - SIAC 2011. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 97, p. 01-67, 2011.
- <sup>17</sup> CHANDRASHEKHAR, Y.; WESTABY, S.; NARULA, J. Mitral stenosis. **Lancet**, v. 374, n. 9697, p. 1271-83, Oct 10 2009.
- <sup>18</sup> NUNES, M. C. et al. Role of LA shape in predicting embolic cerebrovascular events in mitral stenosis: mechanistic insights from 3D echocardiography. **JACC Cardiovasc Imaging**, v. 7, n. 5, p. 453-61, May 2014.
- <sup>19</sup> GAASCH, W. H.; FOLLAND, E. D. Left ventricular function in rheumatic mitral stenosis. **Eur Heart J**, v. 12 Suppl B, p. 66-9, Jul 1991.
- <sup>20</sup> KLEIN, A. J.; CARROLL, J. D. Left ventricular dysfunction and mitral stenosis. **Heart Fail Clin**, v. 2, n. 4, p. 443-52, Oct 2006.
- <sup>21</sup> BONOW, R. O. et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. **Circulation**, v. 118, n. 15, p. e523-661, Oct 7 2008.
- <sup>22</sup> BAUMGARTNER, H. et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 22, n. 1, p. 1-23; quiz 101-2, Jan 2009.
- <sup>23</sup> NISHIMURA, R. A. et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Circulation**, v. 129, n. 23, p. e521-643, Jun 10 2014.

- 24 FAWZY, M. E. et al. Immediate and long-term effect of mitral balloon valvotomy on severe pulmonary hypertension in patients with mitral stenosis. **Am Heart J**, v. 131, n. 1, p. 89-93, Jan 1996.
- 25 SAKAO, S.; TATSUMI, K.; VOELKEL, N. F. Reversible or irreversible remodeling in pulmonary arterial hypertension. **Am J Respir Cell Mol Biol**, v. 43, n. 6, p. 629-34, Dec 2010.
- 26 WARD, C.; HANCOCK, B. W. Extreme pulmonary hypertension caused by mitral valve disease. Natural history and results of surgery. **Br Heart J**, v. 37, n. 1, p. 74-8, Jan 1975.
- 27 SONG, J. K. et al. Factors determining the exercise capacity in mitral stenosis. **Am J Cardiol**, v. 78, n. 9, p. 1060-2, Nov 1 1996.
- 28 GRIMALDI, A. et al. Dynamic assessment of 'valvular reserve capacity' in patients with rheumatic mitral stenosis. **Eur Heart J Cardiovasc Imaging**, v. 13, n. 6, p. 476-82, Jun 2012.
- 29 LEV, E. I. et al. Value of exercise echocardiography in rheumatic mitral stenosis with and without significant mitral regurgitation. **Am J Cardiol**, v. 93, n. 8, p. 1060-3, Apr 15 2004.
- 30 BROCHET, E. et al. Early hemodynamic changes versus peak values: what is more useful to predict occurrence of dyspnea during stress echocardiography in patients with asymptomatic mitral stenosis? **J Am Soc Echocardiogr**, v. 24, n. 4, p. 392-8, Apr 2011.
- 31 FALETRA, F. et al. Measurement of mitral valve area in mitral stenosis: four echocardiographic methods compared with direct measurement of anatomic orifices. **J Am Coll Cardiol**, v. 28, n. 5, p. 1190-7, Nov 1 1996.
- 32 CHOI, E. Y. et al. Value of echo-Doppler derived pulmonary vascular resistance, net-atrioventricular compliance and tricuspid annular velocity in determining exercise capacity in patients with mitral stenosis. **Circ J**, v. 71, n. 11, p. 1721-7, Nov 2007.
- 33 THOMAS, J. D. et al. Inaccuracy of mitral pressure half-time immediately after percutaneous mitral valvotomy. Dependence on transmitral gradient and left atrial and ventricular compliance. **Circulation**, v. 78, n. 4, p. 980-93, Oct 1988.
- 34 NUNES, M. C. et al. Impact of net atrioventricular compliance on clinical outcome in mitral stenosis. **Circ Cardiovasc Imaging**, v. 6, n. 6, p. 1001-8, Nov 2013.
- 35 NISHIMURA, R. A. et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart

- Association Task Force on Practice Guidelines. **J Am Coll Cardiol**, v. 63, n. 22, p. e57-185, Jun 10 2014.
- <sup>36</sup> SAGAR, K. B. et al. Role of exercise Doppler echocardiography in isolated mitral stenosis. **Chest**, v. 92, n. 1, p. 27-30, Jul 1987.
- <sup>37</sup> VOELKER, W. et al. Validation of continuous-wave Doppler measurements of mitral valve gradients during exercise--a simultaneous Doppler-catheter study. **Eur Heart J**, v. 10, n. 8, p. 737-46, Aug 1989.
- <sup>38</sup> TAMAI, J. et al. Improvement in mitral flow dynamics during exercise after percutaneous transvenous mitral commissurotomy. Noninvasive evaluation using continuous wave Doppler technique. **Circulation**, v. 81, n. 1, p. 46-51, Jan 1990.
- <sup>39</sup> LEAVITT, J. I.; COATS, M. H.; FALK, R. H. Effects of exercise on transmitral gradient and pulmonary artery pressure in patients with mitral stenosis or a prosthetic mitral valve: a Doppler echocardiographic study. **J Am Coll Cardiol**, v. 17, n. 7, p. 1520-6, Jun 1991.
- <sup>40</sup> TUNICK, P. A. et al. Exercise Doppler echocardiography as an aid to clinical decision making in mitral valve disease. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 5, n. 3, p. 225-30, May-Jun 1992.
- <sup>41</sup> CHERIEX, E. C. et al. Value of exercise Doppler-echocardiography in patients with mitral stenosis. **Int J Cardiol**, v. 45, n. 3, p. 219-26, Jul 1994.
- <sup>42</sup> SCHWAMMENTHAL, E. et al. Impact of atrioventricular compliance on pulmonary artery pressure in mitral stenosis: an exercise echocardiographic study. **Circulation**, v. 102, n. 19, p. 2378-84, Nov 7 2000.
- <sup>43</sup> DESWARTE, G. et al. Longitudinal right ventricular function as a predictor of functional capacity in patients with mitral stenosis: an exercise echocardiographic study. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 23, n. 6, p. 667-72, Jun 2010.
- <sup>44</sup> KILICKESMEZ, K. O. et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide indicates exercise induced augmentation of pulmonary artery pressure in patients with mitral stenosis. **Echocardiography**, v. 28, n. 1, p. 8-14, Jan 2011.
- <sup>45</sup> JANSEN, R. et al. The role of exercise echocardiography in the management of mitral valve disease. **Neth Heart J**, Aug 20 2013.
- <sup>46</sup> LI, M. et al. Usefulness of measuring net atrioventricular compliance by Doppler echocardiography in patients with mitral stenosis. **Am J Cardiol**, v. 96, n. 3, p. 432-5, Aug 1 2005.

- 47 THOMAS, J. D.; WEYMAN, A. E. Doppler mitral pressure half-time: a clinical tool in search of theoretical justification. **J Am Coll Cardiol**, v. 10, n. 4, p. 923-9, Oct 1987.
- 48 OTTO, C. M. The Practice of Clinical Echocardiography. In: 4.ED (Ed.). Philadelphia: Elsevier, 2012. cap. 15,
- 49 PICANO, E. et al. The emerging role of exercise testing and stress echocardiography in valvular heart disease. **J Am Coll Cardiol**, v. 54, n. 24, p. 2251-60, Dec 8 2009.
- 50 FLETCHER, G. F. et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 128, n. 8, p. 873-934, Aug 20 2013.
- 51 HECKER, S. L. et al. Comparison of exercise and dobutamine stress echocardiography in assessing mitral stenosis. **Am J Cardiol**, v. 80, n. 10, p. 1374-7, Nov 15 1997.
- 52 BELGI, A. et al. Echocardiographic predictors of hemodynamic response and significance of dyspnea development in patients with mitral stenosis during dobutamine stress echocardiography. **J Heart Valve Dis**, v. 12, n. 4, p. 482-7, Jul 2003.
- 53 IZGI, C. et al. Mitral valve resistance as a determinant of resting and stress pulmonary artery pressure in patients with mitral stenosis: a dobutamine stress study. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 20, n. 10, p. 1160-6, Oct 2007.
- 54 ROSHDY, H. S.; MESHRIF, A. M.; EL, D., II. Value of the mitral valve resistance in evaluation of symptomatic patients with mild and moderate mitral stenosis--a dobutamine stress echocardiographic study. **Echocardiography**, v. 31, n. 3, p. 347-52, Mar 2014.
- 55 REIS, G. et al. Dobutamine stress echocardiography for noninvasive assessment and risk stratification of patients with rheumatic mitral stenosis. **J Am Coll Cardiol**, v. 43, n. 3, p. 393-401, Feb 4 2004.
- 56 CHIRIO, C. et al. Is dobutamine stress echocardiography predictive of middle and late term outcomes in mitral stenosis patients? **Minerva Cardioangiol**, v. 55, n. 3, p. 317-23, Jun 2007.
- 57 FEIGENBAUM, H. Echocardiography. In: (Ed.). **Echocardiography**. sixth edition. Philadelphia, PA USA: Lippincott Williams & Wilkins 2005. cap. Stress Echocardiography, p.494.
- 58 PICANO, E. In: 4.ED (Ed.). **Stress Echocardiography**: Springer Berlin Heidelberg, 2003. cap. 34,

- 59 SECKNUS, M. A.; MARWICK, T. H. Evolution of dobutamine echocardiography protocols and indications: safety and side effects in 3,011 studies over 5 years. **J Am Coll Cardiol**, v. 29, n. 6, p. 1234-40, May 1997.
- 60 RUDSKI, L. G. et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 23, n. 7, p. 685-713; quiz 786-8, Jul 2010.
- 61 LANG, R. M. 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**, v. 28, n. 1, p. 1-39 e14, Jan 2015.
- 62 BORG, G. A. Psychophysical bases of perceived exertion. **Med Sci Sports Exerc**, v. 14, n. 5, p. 377-81, 1982.

## ANEXO A

## APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA/UFGM

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Comportamento da Pressão Arterial Pulmonar Durante o Exercício em Pacientes com Estenose Mitral Reumática

**Pesquisador:** Maria do Carmo Pereira Nunes

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 41927015.5.0000.5149

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 999.874

**Data da Relatoria:** 28/03/2015

**Apresentação do Projeto:**

A estenose mitral causada pela cardite reumática se caracteriza por uma obstrução ao fluxo transvalvar mitral, que dificulta o enchimento do ventrículo esquerdo, decorrente de anormalidades estruturais do aparato valvar. O paciente acometido pela doença cursa com um longo período insidioso de cerca de 20 a 40 anos.

Os autores propõem estudar 108 pacientes portadores de estenose mitral em acompanhamento nos Ambulatórios de Cardiologia do Hospital das Clínicas da UFGM. Os pacientes serão avaliados através do exame clínico, eletrocardiograma, ecocardiograma de repouso e ecocardiograma de esforço.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Identificar os pacientes que apresentam elevação significativa da pressão de artéria pulmonar desencadeada pelo esforço e com isso estratificar melhor a gravidade da estenose mitral.

**Objetivo Secundário:**

Avaliar a resposta da pressão arterial pulmonar durante o exercício em pacientes com estenose mitral. Correlacionar complacência átrio-ventricular com resposta da pressão arterial pulmonar.

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Si 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 999.874

Determinar a correlação entre sintomas e pressão de artéria pulmonar durante esforço. Correlacionar a pressão sistólica de artéria pulmonar durante o esforço aos demais critérios ecocardiográficos de gravidade da estenose mitral.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Os autores afirmam que os procedimentos propostos são tipicamente não-invasivos e apresentam riscos mínimos. Não há nenhum efeito adverso com ecocardiograma de esforço além daqueles associados ao exercício físico e risco decorrente da indução de isquemia. Complicações maiores são raras, como infarto do miocárdio que já foi descrito como 1 em 2500 testes e morte em aproximadamente 1 em 10000.

Benefícios:

Os resultados da pesquisa, podem trazer informações importantes no manejo clínico futuro destes pacientes.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa relevante na área que será realizada. Trata-se de projeto de Dissertação, que está bem estruturado, com ampla revisão de literatura, objetivos e método claros. Os autores declararam que os riscos são mínimos para os participantes e que complicações inerentes aos procedimentos são raras. O conhecimento adquirido por meio desta pesquisa poderá beneficiar em futura abordagem de pacientes com estenose mitral causada pela cardite reumática. O cronograma de trabalho é compatível com a execução do projeto.

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

Todos os termos de apresentação obrigatória foram adequadamente apresentados:

- Projeto de pesquisa em anexo
- Folha de rosto assinada pelo Diretor da Faculdade de Medicina
- Parecer pela Câmara do Departamento de Clínica Médica
- Registro na DEPE
- Anuência da Unidade Funcional onde a pesquisa será desenvolvida
- TCLE em forma de convite e linguagem acessível

**Recomendações:**

Esclarecer no TCLE que o Comitê de Ética deve ser contactado apenas em caso de dúvidas quanto aos aspectos éticos da pesquisa.

<b>Endereço:</b> Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005	
<b>Bairro:</b> Unidade Administrativa II	<b>CEP:</b> 31.270-901
<b>UF:</b> MG	<b>Município:</b> BELO HORIZONTE
<b>Telefone:</b> (31)3409-4592	<b>E-mail:</b> coep@prpq.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS**



Continuação do Parecer: 999.874

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

Trata-se de projeto relevante na área que será desenvolvido. Não há impedimentos éticos para sua realização. Portanto, SMJ, sou favorável à sua aprovação.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Aprovado conforme parecer.

BELO HORIZONTE, 26 de Março de 2015

---

**Assinado por:**  
**Telma Campos Medeiros Lorentz**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005  
**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

**APÊNDICE A**  
**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIMENTO**  
**LIVRE E ESCLARECIDO**

COMPORTAMENTO DA PRESSÃO ARTERIAL PULMONAR DURANTE O EXERCÍCIO EM  
PACIENTES COM ESTENOSE MITRAL REUMÁTICA

*Importante: sua participação é voluntária , caso não queira participar deste estudo, seu atendimento não será afetado de nenhuma forma por esta opção.*

Convidamos o (a) senhor (a) para participar do estudo: “COMPORTAMENTO DA PRESSÃO ARTERIAL PULMONAR DURANTE O EXERCÍCIO EM PACIENTES COM ESTENOSE MITRAL REUMÁTICA”, que será objeto de dissertação de mestrado do programa de pós-graduação de medicina tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Os dados e resultados obtidos nesta pesquisa serão confidenciais e por isso o senhor não poderá ser identificado. Os resultados desta pesquisa serão apresentados para uma banca examinadora, numa cerimônia pública na UFMG e serão divulgados numa revista científica, mantendo sempre o sigilo de sua identidade.

A estenose mitral é uma doença em que os primeiros sinais são desencadeados pelo esforço físico. E a tolerância ao esforço ainda é muito pouco estudado como indicador de evolução da doença. Objetivo do estudo é Identificar o comportamento da pressão arterial pulmonar durante o exercício, nos pacientes com estenose mitral.

Após avaliação clínica adequada, por cardiologistas o (a) senhor (a) realizará ecocardiograma de esforço na ciclo-maca (cama adaptada a uma bicicleta). O exame será interrompido na presença de qualquer destes sintomas limitantes: dor nas pernas, câimbras, tonteira, cansaço, falta de ar, taquicardia, dor torácica, sudorese intensa. É importante reconhecer que poderá parar quando quiser, caso sinta qualquer outro desconforto. As taxas de complicações são muito raras e há equipamento e equipe treinada para tratar qualquer emergência.

O (a) senhor (a) tem o direito de recusar a participar do estudo, não assinando o termo de consentimento e mesmo se assinado de livre e espontânea vontade, poderá abandonar o estudo proposto a qualquer momento. Portanto, não há obrigatoriedade de permanecer até a conclusão do estudo. Terá o direito de perguntar sobre todos os procedimentos que serão realizados no intuito de esclarecer suas dúvidas antes, durante e ao final da pesquisa fazendo contato com os pesquisadores: Sanny Cristina de Castro Faria (31) 3409-9438 (setor de ecocardiografia do Hospital das Clínicas), Maria do Carmo Pereira Nunes (31) 3409-9437( setor de cardiologia do Hospital das Clínicas). Em caso de dúvidas quanto aos aspectos éticos da pesquisa: Comitê de Ética em Pesquisa/UFMG, Av. Pres. Antônio Carlos, 6627- Unidade Administrativa II – 2º andar – Sala 2005, Campus Pampulha/ Belo Horizonte, MG- Brasil CEP: 31.270-901, Telefax (31) 3409-4592-email: [coep@prpq.ufmg.br](mailto:coep@prpq.ufmg.br)

Todo estudo será feito no Hospital das Clínicas sem custo para o (a) senhor (a) e adequado ao seu horário.

Eu \_\_\_\_\_

Declaro que estou de acordo com o proposto acima, ciente de todos os riscos e benefícios, dos meus direitos e deveres e em plena faculdade para assumir esse compromisso.

Belo Horizonte, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
(paciente)

\_\_\_\_\_  
Sanny Cristina de Castro Faria

## APÊNDICE B

### PROTOCOLO DE ESTENOSE MITRAL- ECOCARDIOGRAMA DE ESFORÇO

#### Identificação do paciente

Nome:				
Data da inclusão:			Número:	
Endereço:			Cidade:	
Telefones: Residencial		Celular:		Parentes:
Dados demográficos	Peso (kg):	Altura (cm):		BSA (m <sup>2</sup> ):
Data de nascimento:	Idade (anos):	Gênero: 1- Masculino ( )		2- Feminino ( )
Raça	1- Branco ( )	2- Negro ( )	3- Asiático ( )	4- Outra ( )

#### História clínica

NYHA Classe Funcional	1- Classe I	2- Classe II	3- Classe III	4- Classe III	5- classe IV
Hemoptíase	1 – não ( )		2- sim ( )		
Dor torácica	1 – não ( )		2- sim ( )		
ICC direita	1 – não ( )		2- sim ( )		
Eventos Embólicos	1- ( ) não	2- ( ) pulmonar	3- ( ) AIT	4- ( ) AVC	5- ( ) sistêmico
Data do evento:	Recorrência do evento:		1 – não ( )		2- sim ( )
Plastia Percutânea prévia.	1- não ( )	2- 1 vez ( )	3- 2 ou mais ( )		Data último procedimento:
Plastia cirúrgica prévia	1- não ( )	2- 1 vez ( )	3- 2 ou mais ( )		Data último procedimento:
Co-morbidades	1 – não ( )	2- HAS ( )	3- DM ( )	4- ICO ( )	5- outras ( )
Medicação atual	Diuréticos		1- não ( )		2- sim ( )
	Beta bloqueadores		1- não ( )		2- sim ( )
	Digitais		1- não ( )		2- sim ( )
	IECA		1- não ( )		2- sim ( )
	BRA		1- não ( )		2- sim ( )
	Anticoagulantes		1- não ( )		2- sim ( )
	Bloqueadores canais de cálcio		1- não ( )		2- sim ( )
Antiagregante plaquetário		1- não ( )		2- sim ( )	

	Penicilina benzatina	1- não ( )	2- sim ( )
	Outros		

### Exame cardiovascular

Frequência cardíaca :                    bpm			
Pressão arterial sistêmica:            x                    mmHg			
Pulso arterial	1 – normal ( )	2- pequena amplitude ( )	3- irregular ( )
Jugular ingurgitada	1 – não ( )	2- sim ( )	
Hepatomegalia	1 – não ( )	2- sim ( )	
Edema MMII	1 – não ( )	2- sim ( )	
Ruídos pulmonares	1 – não ( )	2- sim ( )	
<b>Electrocardiograma</b>			
Ritmo	1 – sinusal ( )	2- fibrilação atrial ( )	3- outro ritmo ( )
<b>Outros exames</b>			
Cateterismo cardíaco	1 – não ( )	2- sim ( )	

## Ecocardiograma em repouso

FOP ( ) não ( ) sim		VCI (mm)	
AO (mm)		AVM: PHT (cm <sup>2</sup> )	
AE (mm)		Rampa onda E (cm/s <sup>2</sup> )	
Diâmetro VD (mm)		TVI VSVE (cm)	
DD VE (mm)		Mobilidade folhetos (1-4)	
DS VE (mm)		Espessamento folhetos (1-4)	
SIV (mm)		Espessamento subvalvar (1-4)	
PP (mm)		Calcificação (1-4)	
FEVE Teichholz (%)		Volume AE (ml)	
VSVE (mm)		Volume indexado AE (ml/m <sup>2</sup> )	
Planimetria área VM (cm <sup>2</sup> )		FEVE: Simpson (%)	
TVI fluxo pulmonar (cm)		Área fracionada VD –diástole- (cm <sup>2</sup> )	
Índice Tei VD: A                      B		Área fracionada VD –sístole- (cm <sup>2</sup> )	
IT velocidade de pico (m/s)		Área AD (cm <sup>2</sup> )	
PSAP (mmHg)		Deslocamento do anel tricuspídeo (mm)	
Gradiente de pico (mmHg)		Doppler tecidual VD S' (cm/s)	
Gradiente médio (mmHg)		Doppler tecidual VD E' (cm/s)	
TVI fluxo mitral (cm)		Doppler tecidual VD A' (cm/s)	
Contratilidade VD	1 - normal ( )	2-leve ( )	3- moderado ( ) 4 –grave ( )
Processo reumático	1- VM isolada( )	2- VM-AO ( )	3-VM-AO-T ( ) 4- VM-T ( )
IM	1 - não ( )	2- leve ( )	3 –leve moderado ( ) 4 –moderado ( ) 5 –grave ( )
IT	1 - não ( )	2 - leve ( )	3 –leve moderado ( ) 4 –moderado ( ) 5 –grave ( )
IAo	1 - não ( )	2 - leve ( )	3 –leve moderado ( ) 4 –moderado ( ) 5 –grave ( )
EAO	Gradiente de pico (mmHg)		Gradiente médio (mmHg)    Área valvar (cm <sup>2</sup> )
ET	Gradiente de pico (mmHg)		Gradiente médio (mmHg)

**Ecocardiograma de esforço**

IT velocidade de pico (m/s)	Gradiente médio VM (mmHg)
PSAP (mmHg)	Gradiente de pico VM (mmHg)
Piora contratilidade VD ( ) não ( ) sim	TVI VSVE (cm)

FC máxima prevista (bpm):	70% FC máxima prevista (bpm):
---------------------------	-------------------------------

	repouso	2 min	4 min	6 min	8 min	10 min	12 min	Pico ( ) min
PA								
FC								
Borg								

**1-Critério de interrupção**

- 1- ( ) Cansaço
- 2- ( ) Fadiga muscular
- 3- ( ) atingiu 100% da FC máxima prevista
- 4- ( ) Arritmia grave
- 5- ( ) Hipertensão arterial grave
- 6- ( ) Outros sintomas limitantes

2- Duração: ( ) min

3- FC máxima atingida: bpm ( ) % da FC máxima prevista

4- Carga Inicial: w

5- Carga máxima: w

6- METs atingidos:

7- VO2 atingido:

Obs: