

SANNY CRISTINA DE CASTRO FARIA

**ELEVAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL PULMONAR AO
ESFORÇO FÍSICO COMO MARCADOR DE EVENTOS
ADVERSOS NA ESTENOSE MITRAL REUMÁTICA**

BELO HORIZONTE
2018

SANNY CRISTINA DE CASTRO FARIA

**ELEVAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL PULMONAR AO
ESFORÇO FÍSICO COMO MARCADOR DE EVENTOS
ADVERSOS NA ESTENOSE MITRAL REUMÁTICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação
em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina
Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade
Federal de Minas Gerais para a obtenção de título
de Doutor

Orientadora: Profa. Dra. Maria do Carmo Nunes
Pereira

Coorientador: Prof. Dr. Henrique Silveira Costa

BELO HORIZONTE
FACULDADE DE MEDICINA/UFMG
2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Fábio Alves da Silva Júnior

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Mario Fernando Montenegro Campos

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Humberto José Alves

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina: Profa. Alamanda Kfoury Pereira

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Profa. Eli Iola Gurgel
Andrade

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Profa. Valéria Maria Augusto

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

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Profa. Denise Utsch Gonçalves

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Prof. Unai Tupinambás

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr

Thaís Teodoro de Oliveira Santos – Representante Discente

AGRADECIMENTOS

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

A minha orientadora, Professora Carminha, pela disponibilidade, orientação e enorme entusiasmo que contagia e estimula a todos a produzir mais e melhor.

Ao meu co-orientador, Professor Henrique, pela dedicação a este estudo e ajuda imensurável em todas as etapas do projeto. Tenho o enorme privilégio de ser sua primeira orientanda, com certeza virão muitos outros!

Ao Rodrigo que me incentivou a trilhar este caminho, pelas leituras, críticas e por contribuir com a melhora significativa dos textos; pela enorme ajuda com os recursos tecnológicos.

À Lizete, grande incentivadora, Sese e Joana, que me permitiram dedicar o tempo necessário a este projeto.

Aos acadêmicos que me acompanharam e tanto contribuíram para o estudo, pela presteza e eficiência: André, Bruno e Flávio.

Aos pacientes por consentirem em participar do estudo.

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

A meu pequeno que sempre me lembra, que mesmo depois de tantos anos de estudo ainda não sei nada!

E a Deus.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1 Estenose mitral reumática: Epidemiologia	14
2.2 Fisiopatologia	18
2.3 Quadro clínico	19
2.4 Diagnóstico e avaliação.....	20
2.5 Fatores determinantes de prognóstico	22
2.6 Ecocardiograma sob estresse	23
2.6.1 Ecocardiograma de esforço físico.....	24
2.6.2 Ecocardiograma sob estresse farmacológico	32
2.6.3 Justificativa do estudo.....	36
3. OBJETIVOS.....	38
3.1 Objetivo geral	38
3.2 Objetivos específicos	38
4. MÉTODOS	39
4.1 Aspectos éticos	39
4.2 Sistema de busca na literatura	39
4.3 Seleção de amostra.....	39
4.4 Cálculo amostral	40
4.5 Dinâmica do estudo	41

4.5.1 Protocolo de exercício	42
4.5.2 Avaliação de desfechos clínicos	43
5. RESULTADOS	44
5.1 Artigo.....	44
6. CONCLUSÕES.....	67
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	68
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	69
ANEXO A - APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA/UFMG	78
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO	81
APÊNDICE B - PROTOCOLO DE ESTENOSE MITRAL-ECOCARDIOGRAMA DE ESFORÇO.....	83

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

TESE:

FIGURA 1 – Total de mortes descritas relacionadas à doença cardíaca reumática e causas não específicas ou intermediárias de morte redesignadas à doença cardíaca reumática, 1990–2014	15
FIGURA 2 – A: Mortalidade padronizada por idade causada por doença cardíaca reumática; B: Prevalência da doença cardíaca reumática de acordo com região do mundo em 1990 e 2015.....	16
FIGURA 3 – Imagem ecocardiográfica da estenose mitral reumática.....	19
FIGURA 4 – Cálculo da complacência átrio-ventricular (C_n) através do ecocardiograma.....	41
FIGURA 5 – Imagem obtida durante realização do ecocardiograma de esforço físico.....	42
TABELA 1 – Estudos anteriores que avaliaram ecocardiograma de esforço em pacientes com estenose mitral.....	27
TABELA 2 – Principais estudos com ecocardiograma sob estresse farmacológico em pacientes com estenose mitral.....	33

ARTIGO:

TABLE 1 – Baseline clinical and echocardiographic characteristics of the study population.....	59
TABLE 2 – Clinical and echocardiographic parameters assessed at rest and at peak exercise in the overall population with mitral stenosis	60
TABLE 3 – Univariable regression analysis of the individual parameters associated with pulmonary pressure response to exercise in overall patient population with mitral stenosis.....	61
TABLE 4 – Predictors of pulmonary artery pressure at exercise in mitral stenosis by multiple regression analysis	62
TABLE 5 – Predictors of adverse outcome in the overall patient population with mitral stenosis	63

- FIGURE 1 – 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). 64
- FIGURE 2 – Systolic pulmonary artery pressure (SPAP) at rest and exercise peak in patients with net atrioventricular compliance (C_n) ≤ 4 compared to patients with $C_n > 4$ mL/mmHg. The patients with low C_n had higher SPAP at rest and also had an excessive elevation of SPAP during exercise. 65
- FIGURE 3 – Kaplan-Meier analysis of event-free survival according to tertiles of systolic pulmonary pressure at peak exercise in patients with rheumatic mitral stenosis..... 66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE	Átrio esquerdo
AVM	Área valvar mitral
CATE	Cateterismo
C _n	Complacência átrio-ventricular
CRC	Cardiopatía reumática crônica
ECG	Eletrocardiograma
EM	Estenose mitral
FA	Fibrilação atrial
FC	Frequência cardíaca
FR	Febre reumática
HAP	Hipertensão arterial pulmonar
HP	Hipertensão pulmonar
ICD	Insuficiência cardíaca direita
NT pró-BNP	Peptídeo natriurético cerebral N terminal
PAP	Pressão arterial pulmonar
PHT	<i>Pressure half time</i>
PSAP	Pressão sistólica da artéria pulmonar
RVM	Resistência valvar mitral
VE	Ventrículo esquerdo

RESUMO

Introdução: A hipertensão pulmonar (HP) durante o exercício físico é um marcador de gravidade hemodinâmica da estenose mitral (EM). Entretanto, os fatores relacionados à elevação da pressão pulmonar durante o esforço ainda não estão bem estabelecidos. Este estudo prospectivo teve como objetivo avaliar os parâmetros associados com a pressão pulmonar no pico do exercício em pacientes com EM reumática. Além disso, determinou-se o valor da pressão arterial pulmonar no esforço na predição de desfechos clínicos.

Métodos: Cento e trinta pacientes com EM, 94% do sexo feminino, com idade de 45 ± 11 anos foram submetidos ao ecocardiograma de esforço físico. Vários parâmetros ecocardiográficos foram obtidos em repouso e no pico do esforço. O exercício físico foi realizado utilizando-se uma ciclo-maca (bicicleta adaptada à maca), na posição supina, com protocolo de rampa e limitado por sintomas. Os pacientes foram acompanhados para identificar a ocorrência de eventos adversos, definidos como desfecho combinado de morte ou necessidade de intervenção valvar, incluindo troca valvar cirúrgica ou valvoplastia mitral percutânea.

Resultados: Em geral, a pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP) aumentou de $38,3 \pm 13,4$ mmHg em repouso para $65,8 \pm 20,7$ mmHg no pico do exercício. O gradiente transmitral médio no pico do exercício, a função do ventrículo direito (VD), avaliada através da fração de mudança de área, o volume do átrio esquerdo (AE) e a complacência átrio-ventricular (C_n) foram determinantes independentes da PSAP no pico de esforço, ajustando-se para frequência cardíaca atingida. Durante o seguimento, mediana de 17 meses (variou de 1 a 45 meses), 46 pacientes apresentaram eventos adversos. Após análise multivariada pelo modelo de Cox, ajustada por sexo e idade, a PSAP no pico de esforço foi preditor independente de eventos adversos (HR 1,025; intervalo de confiança de 95% [IC] 1,010-1,040; $p = 0,001$). Maior classe funcional da New York Heart Association (NYHA) (HR 2,459; 95% CI 1,509-4,006; $p < 0,001$) e interação entre área valvar mitral (AVM) e C_n ($p = 0,001$), também foram associados a eventos clínicos adversos. **Conclusão:** Em pacientes com EM, a resposta da PSAP ao esforço é determinada por uma combinação de fatores, incluindo gradiente médio mitral no pico do exercício, C_n , volume do AE e função do VD. A PSAP no pico do esforço é forte preditor de eventos clínicos adversos, e adiciona valor prognóstico além do fornecido

pelos parâmetros ecocardiográficos obtidos no repouso, incluindo a área valvar.

Palavras-chave: Estenose valvar mitral; ecocardiograma de esforço; hipertensão pulmonar; complacência atrioventricular; prognóstico

ABSTRACT

Aims: Pulmonary hypertension in response to exercise is a marker of hemodynamic severity of the mitral stenosis (MS). However, the factors related to elevated pulmonary pressure with exercise are not well defined. The aim of this study was to assess the parameters associated with a pulmonary pressure response to exercise in patients with pure rheumatic MS. In addition, we aimed to determine the impact of exercise-induced pulmonary hypertension on clinical outcome. **Methods and results:** One hundred and thirty patients with MS, 94% females, aged 45 ± 11 years underwent exercise echocardiography. A range of echocardiographic parameters were obtained at rest and at peak exercise. A symptom-limited graded ramp bicycle was performed in the supine position. Long-term outcome was a composite endpoint of death or mitral valve intervention either percutaneous or surgical. In the overall population, systolic pulmonary artery pressure (SPAP) increased from 38.3 ± 13.4 mmHg at rest to 65.8 ± 20.7 mmHg during exercise. Increase in mean mitral gradient, right ventricular (RV) function, left atrial (LA) volume, and net atrioventricular compliance (C_n) were independently associated with SPAP at peak exercise, after adjusting for changes in heart rate. During the follow-up period (median of 17 months, range, 1 to 45), 46 adverse clinical events were observed. By multivariable Cox proportional-hazards analysis adjusted for age and gender, SPAP achieved at peak exercise was an important predictor of adverse outcome (adjusted hazard ratio [HR] 1.025; 95% confidence interval [CI] 1.010-1.040; $p = 0.001$). NYHA functional class (adjusted HR 2.459; 95% CI 1.509-4.006; $p < 0.001$), and an interaction between valve area and C_n ($p = 0.001$) were also significant predictors of adverse events. **Conclusions:** In MS patients, the pulmonary artery pressure response to exercise is determined by a combination of factors, including transmitral mean gradient at exercise, C_n , LA volume, and RV function. Pulmonary artery pressure at peak exercise is a strong predictor of clinical outcome, and adds incremental prognostic value beyond that provided by standard resting measurements, including valve area.

Keywords: Mitral stenosis; exercise echocardiography; pulmonary hypertension; net atrioventricular compliance; prognosis.

1. INTRODUÇÃO

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

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

Crítérios de gravidade avaliados através do ecocardiograma transtorácico, como área valvar, gradiente de pressão transvalvar e pressão arterial pulmonar associado à presença ou não de sintomas são utilizados para definir a conduta nos pacientes com EM. Entretanto, em alguns casos existem divergências entre sintomas e critérios de gravidade da lesão. Neste contexto, o ecocardiograma de esforço traz informações adicionais importantes, avaliando a consequência hemodinâmica da obstrução valvar. Os parâmetros mais importantes ao ecocardiograma sob estresse são o comportamento da pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP) e do gradiente transvalvar médio, que se relacionam com sintomas.

O comportamento do gradiente médio transvalvar ao ecocardiograma sob estresse farmacológico já foi avaliado em estudo longitudinal na década de 90¹. Os valores de corte que se associam ao pior prognóstico, foram definidos por esse estudo e são amplamente utilizados na prática clínica, conforme diretriz atual ².

Sabe-se que a HAP é o maior determinante da capacidade funcional^{3; 4;}
^{5; 6}. Entretanto nenhum estudo prospectivo foi realizado, até a presente data, analisando a associação dos valores de PSAP durante esforço com desfechos clínicos nesta população. Os valores acima de 60 mmHg foram utilizados de forma arbitrária como HAP esforço-induzida e utilizados para definir conduta

nos pacientes com EM. Entretanto, estudos mais recentes têm questionado este valor, demonstrando que muitos pacientes após intervenção valvar com bom resultado (área valvar $> 1,5 \text{ cm}^2$ e assintomáticos), apresentavam elevação da PSAP acima destes valores^{4; 7}. O *Guideline da AHA 2014* modificou recomendação de intervenção valvar baseado em valores de PSAP esforço - induzido: descrevendo a seguinte recomendação: “O aumento da PSAP $> 60-70 \text{ mmHg}$ induzido pelo esforço, não tem papel formal na indicação de intervenção valvar, estes pacientes devem ter seguimento clínico cuidadoso”⁸. No *Guideline da AHA 2008* a plastia valvar está indicada como classe I, em “pacientes assintomáticos, com área valvar mitral (AVM) $< 1,5 \text{ cm}^2$, morfologia favorável e PSAP = 50 mmHg em repouso ou $> 60 \text{ mmHg}$ com exercício, na ausência de trombos ou regurgitação mitral moderada e importante”⁹. A atualização da diretriz brasileira de valvopatias graves de 2017, mantém como indicação classe I C, a plastia por balão em pacientes com EM grave, assintomáticos, com PSAP maior ou igual a 60 mmHg no esforço, na ausência de contra-indicação¹⁰.

Dessa forma, o presente estudo foi desenhado para preencher essa lacuna da literatura, buscando determinar o papel da PSAP durante o exercício na predição de desfechos clínicos em pacientes com EM reumática.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Estenose mitral reumática: Epidemiologia

A febre reumática (FR) e cardiopatia reumática crônica (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 predisposta¹¹.

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 estreptocócica¹². A morbidade cardiovascular da doença se relaciona diretamente com o grau da cardite e com a frequência de recidivas¹³; ¹⁴.

A prevalência global e mortalidade devido à CRC reduziram ao longo dos últimos 25 anos, mas persistem alta nas regiões mais pobres do mundo¹⁵ (Figuras 1 e 2). A FR ainda permanece como grave problema de saúde pública, principalmente nos países em desenvolvimento.

Estima-se em 319.400 o número de mortes secundárias à FR em 2015, a mortalidade global ajustada para idade reduziu em 47,8% de 1990 a 2015, mas há diferenças entre as diversas regiões. As maiores taxas de mortalidade e prevalência ocorreram na Oceania, Sul da Ásia e África central sub-Saariana (Figura 2). A estimativa foi de 33,4 milhões de casos de cardiopatia reumática em 2015, com 10,5 milhões de anos de vida perdidos por incapacidade secundários a essa doença no mundo¹⁵.

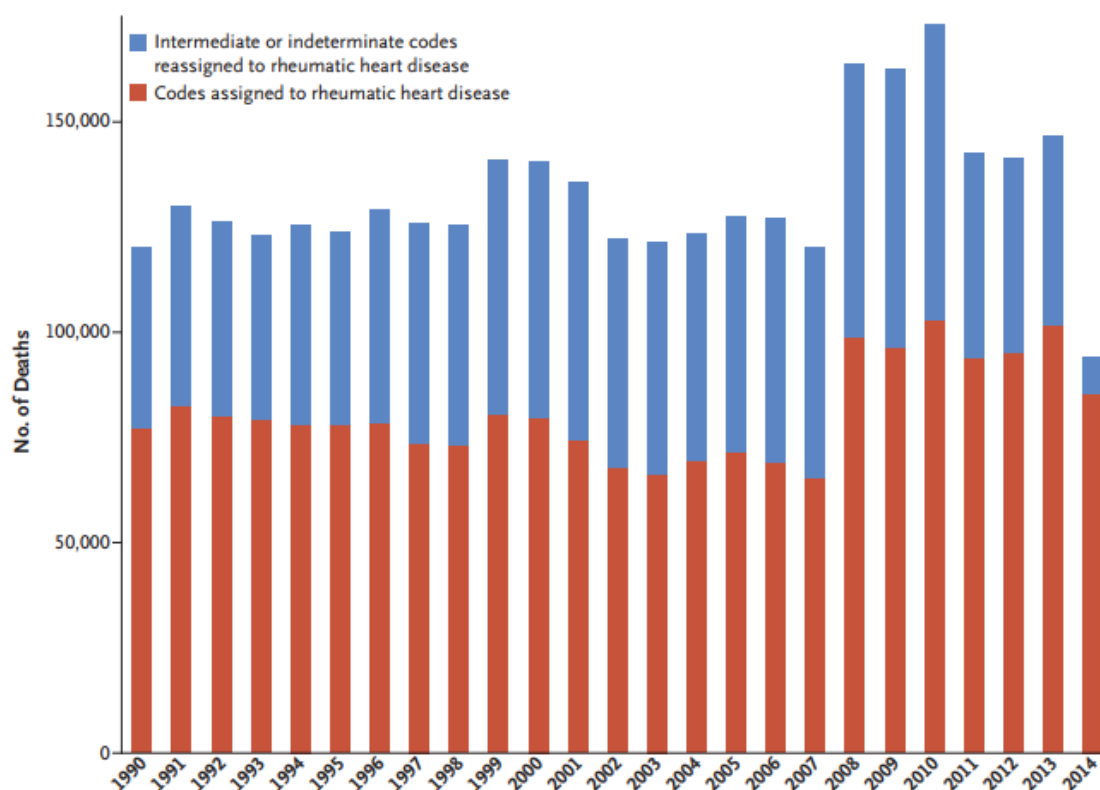


FIGURA 1. Total de mortes descritas relacionadas à cardiopatia reumática e causas não específicas ou intermediárias de morte redesignadas à cardiopatia reumática, 1990–2014.

As mortes específicas por doença cardíaca reumática foram identificadas dos sistemas de registros vitais com uso de códigos da Classificação Internacional de Doenças, 9^a Revisão (CID-9) e 10^a Revisão (CID-10) (Tabela S1 do Apêndice Suplementar). As mortes atribuídas às causas de doença mal definidas ou não específicas (ex., “doença cardíaca, não específica” [CID-10 código I51.9]), causas intermediárias (ex: “insuficiência cardíaca” [CID-10 código I50]), foram redesignadas às causas aceitáveis de morte, incluindo doença cardíaca reumática, com uso de algoritmos desenvolvidos pelo estudo Global Burden Disease para 2015. O aumento do número de mortes em 2008 foi causado pela inclusão do Registro de Mortalidade da China e do Reporting System iniciado em 2008. A redução dos códigos de morte intermediária ou indeterminada em 2014 foi devida ao atraso na recepção de dados dos sistemas de registro vital que tiveram maiores proporções de códigos de morte indeterminada ou intermediária.

Fonte: Watkins, D.A. et al. Global, Regional, and National Burden of Heart Disease, 1990-2015. *N Engl J Med*, v. 377, n.8, p. 713-722, Aug 24 2017.

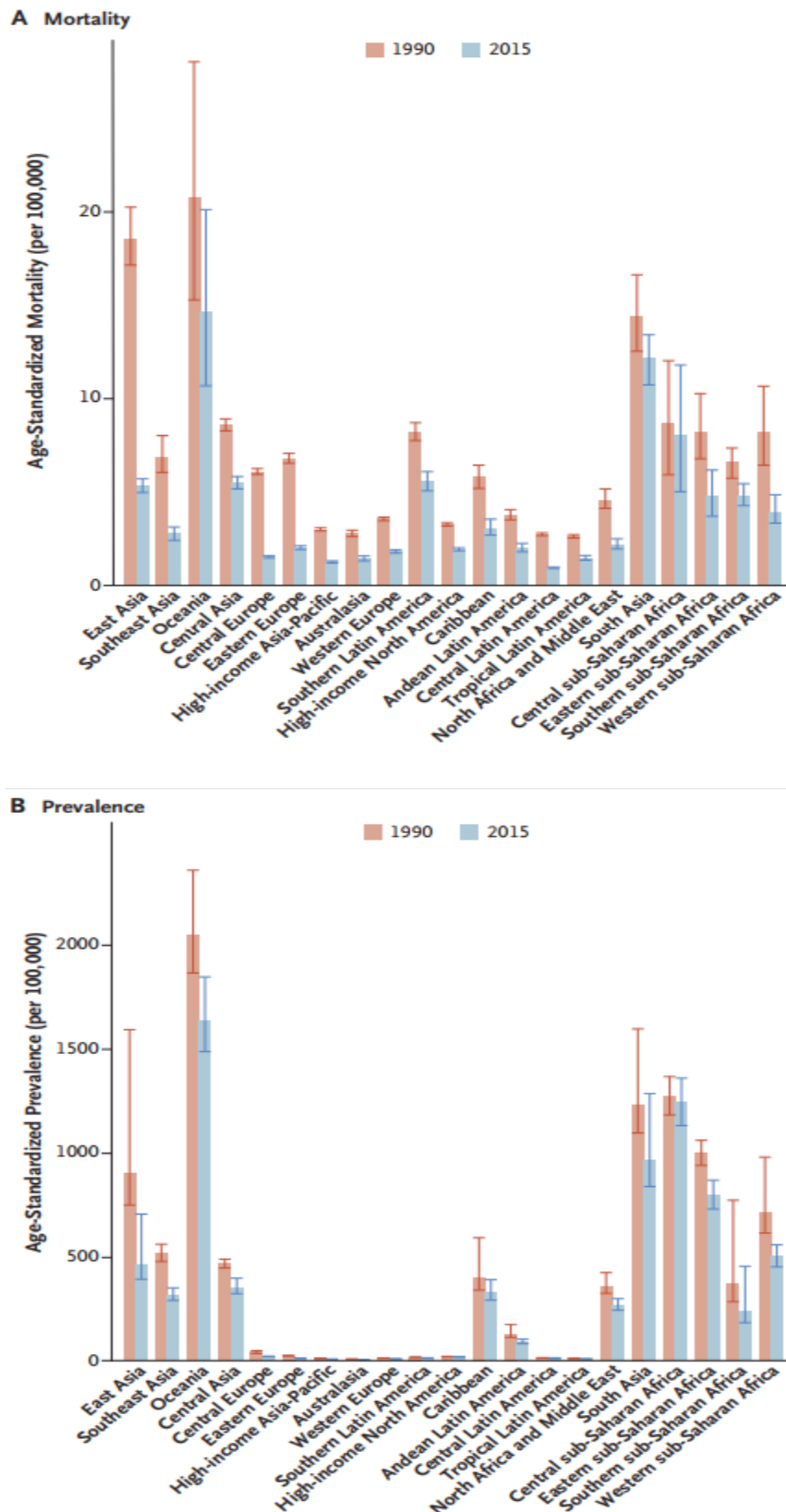


FIGURA 2. A: Mortalidade padronizada por idade causada por cardiopatia reumática; B: Prevalência da cardiopatia reumática de acordo com as regiões do mundo em 1990 e 2015

Fonte: Watkins, D.A. et al. Global, Regional, and National Burden of Heart Disease, 1990-2015. N Engl J Med, v. 377, n.8, p. 713-722, Aug 24 2017.

Na Índia a prevalência da FR/CRC varia de 0,5 a 11/1000¹⁶, o que é muito maior que a prevalência nos países desenvolvidos, como os Estados Unidos, onde varia entre 0,1 a 0,4 casos/1.000 escolares¹⁸. Na Austrália, a população indígena continua apresentando altas taxas de FR aguda, uma das maiores no mundo, com incidência estimada em 155 por 100.000 crianças na idade de 5 a 14 anos no norte de Queensland¹⁹ e 380 por 100.000 crianças no território do norte²⁰.

Em estudo na população indígena da Austrália (5 a 24 anos), 16% de pacientes tiveram diagnóstico inicial de CRC grave, destes 50% foram submetidos à cirurgia valvar em 2 anos e 10% morreram em 6 anos (prognóstico sombrio). Em relação aos pacientes diagnosticados com lesões moderadas, as taxas de progressão e estabilização da doença foram similares. Entre os pacientes com lesões leves, 64% permaneceram estáveis em 10 anos, enquanto 11,4% progrediram para doença grave necessitando de intervenção cirúrgica²¹.

No Brasil, estudos realizados em algumas capitais estimaram a prevalência de CRC em 1 a 7 casos/1000¹⁷. A FR permanece como causa comum de cardiopatia adquirida nas crianças e adultos jovens, representando a principal etiologia das valvopatias, nessa população²².

A prevalência da FR aguda no Brasil difere de acordo com a região geográfica, porém houve redução progressiva do total de internações por esta doença (Ministério da Saúde/BR-SIH/SUS)¹⁸ em todas as regiões. A prevalência da CRC subclínica, diagnosticada utilizando-se o ecodopplercardiograma *screening* (PROVAR *study*), foi de 4,2%²³.

A FR é a principal causa de EM, mesmo em países desenvolvidos, diferentemente das demais valvopatias²⁴. No Brasil e nos países em desenvolvimento, a FR é responsável por mais de 90% dos casos de estenose mitral¹⁰.

Há maior acometimento das mulheres em relação aos homens na EM, na proporção de duas a três mulheres para cada homem²⁵. 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 pura²⁵.

A progressão da EM varia de acordo com diferentes regiões do mundo. Em países desenvolvidos, observa-se 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 década²⁵. As mortes de pacientes não tratados decorrem de insuficiência cardíaca (60% a 70%), seguida por embolia sistêmica (20% a 30%), embolia pulmonar (10%) e infecção (1% a 5%)²⁶. 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 vida²⁷. A EM progride de forma rápida em algumas regiões do mundo, provavelmente secundária a repetidos surtos da FR, levando a estenose grave e sintomática na adolescência e em adultos jovens²⁷.

2.2 Fisiopatologia

O acometimento reumático da valva mitral é caracterizado pela fusão comissural, resultando no aspecto de abertura em domo de suas cúspides e redução da mobilidade da cúspide posterior (figura 3). As extremidades das cúspides apresentam-se em geral espessadas, e o restante delas apresenta graus variáveis de espessamento e/ ou calcificação.

Na EM a resistência ao fluxo sanguíneo transmitral decorre do espessamento e imobilidade das cúspides da valva, associado ao acometimento do aparato subvalvar. Os principais achados anatomopatológicos consistem no espessamento das cúspides, fusão comissural, áreas de calcificação e encurtamento de cordoalhas causando redução da área valvar.

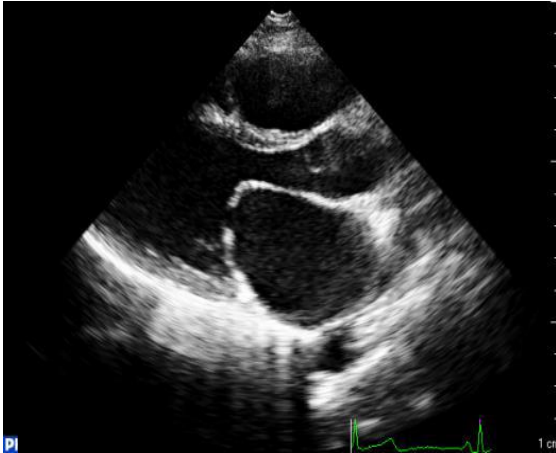


FIGURA 3. A: Imagem ecocardiográfica no corte paraesternal eixo longo, mostrando espessamento da valva mitral, abertura em domo da cúspide anterior e redução da mobilidade da cúspide posterior, característica típica do acometimento reumático da valva mitral causando estenose mitral.

A EM impede o enchimento ventricular, gerando gradiente entre átrio e ventrículo esquerdos, com elevação da pressão atrial esquerda que se transmite de forma retrógrada ao leito vascular pulmonar, determinando congestão, edema intersticial, hipertensão pulmonar e desenvolvimento progressivo de sintomas²⁸. A elevação progressiva da pressão atrial esquerda promove o remodelamento atrial esquerdo com dilatação e fibrose em graus variáveis, predispondo ao aparecimento de arritmias. O aumento do AE associado ao padrão de fluxo lento predispõe à formação de trombos, principalmente quando sobreposto à presença de fibrilação atrial.

A sobrecarga ventricular direita pode ocorrer em pacientes com EM grave, especialmente associada à hipertensão pulmonar que, ao longo do tempo leva à hipertrofia, dilatação e falência ventricular direita. O débito cardíaco cai em consequência da insuficiência ventricular direita ou da reduzida pré-carga das câmaras esquerdas²⁹, apesar da contratilidade normal do VE.

2.3 Quadro clínico

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

A EM leve é bem tolerada e usualmente assintomática. Entretanto, com evolução da estenose, há aumento da pressão no AE, levando ao aumento da pressão venosa pulmonar e, eventualmente, à hipertensão pulmonar. Sintomas iniciais incluem fadiga e redução da tolerância ao exercício. Durante evolução surgem sintomas de congestão pulmonar como dispneia, tosse, chieira torácica, ortopneia e dispneia paroxística noturna. Com aparecimento de hipertensão pulmonar, os pacientes podem apresentar síncope, hemoptíase e sinais de insuficiência do ventrículo direito (edema de membros inferiores, distensão hepática e estase jugular)^{8; 30}.

As primeiras crises de dispneia, em geral, são precipitadas pelo aumento da frequência cardíaca resultante de exercício, gravidez, hipertireoidismo, anemia, infecção ou fibrilação atrial. 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 cardíaco⁹.

A fibrilação atrial, com embolia central ou periférica pode se apresentar como primeira manifestação da doença. Rouquidão é um sintoma raro que pode ser causado pela compressão do nervo laríngeo recorrente, consequente ao AE muito dilatado, aumento dos linfonodos traqueobrônquicos e dilatação da artéria pulmonar.

2.4 Diagnóstico e avaliação

O ecocardiograma é o exame complementar de escolha para confirmação diagnóstica, além de permitir avaliação da gravidade da lesão mitral, do impacto da obstrução sobre os ventrículos e da presença de possíveis complicações, como trombo e endocardite infecciosa.

Os parâmetros avaliados ao ecocardiograma, que definem comprometimento hemodinâmico e gravidade na EM, são: gradiente médio transvalvar, PSAP e área valvar mitral (AVM).

A EM é classificada como leve quando $AVM > 1,5 \text{ cm}^2$, importante $AVM \leq 1,5 \text{ cm}^2$, e muito importante $AVM \leq 1,0 \text{ cm}^2$. A $AVM > 1,5 \text{ cm}^2$ geralmente

corresponde a gradiente médio < 5 mmHg e PSAP < 30 mmHg, AVM entre 1,0-1,5 cm² a gradiente médio entre 5-10 mmHg e AVM < 1,0 cm² a gradiente médio > 10 mmHg e PSAP > 50 mmHg.^{9; 10; 31; 32}.

Apesar das modificações recentes nos critérios de gravidade da EM, bem como nas indicações para intervenção valvar^{8; 10; 32}, a abordagem terapêutica permanece similar às diretrizes anteriores, dependendo basicamente da classe funcional, anatomia valvar e pressão arterial pulmonar. Merece destaque a tendência crescente em se abordar precocemente a EM antes do aparecimento de sintomas limitantes e disfunção ventricular direita.

A hipertensão veno-capilar é o sinal mais importante da repercussão hemodinâmica da EM, está correlacionada ao aparecimento de dispneia e à 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, pode ocorrer remodelamento do leito vascular pulmonar que pode persistir, a despeito da intervenção valvar apropriada^{33; 34}.

O gradiente médio transvalvar mitral fornece informações importantes sobre a consequência da EM, sendo o grande determinante do aumento da pressão no AE e na circulação pulmonar. O gradiente médio em repouso é considerado fator significativo independente de aumento da PSAP durante o esforço físico³ e está relacionado ao aparecimento de dispneia³⁵. Da mesma forma, o aumento expressivo no gradiente médio e na PSAP durante o esforço estão associados ao aparecimento de dispneia^{4; 36}. Apesar dos gradientes transvalvar serem altamente dependentes do fluxo (débito cardíaco) e da frequência cardíaca, eles ajudam definir a gravidade da lesão valvar, especialmente nos pacientes em ritmo sinusal.

A área valvar pode ser avaliada por diferentes métodos, sendo a planimetria do orifício da valva mitral o método de escolha para caracterizar a gravidade da estenose.

Aproximadamente 30% dos pacientes com EM apresentam sintomas que não serão explicados pela gravidade da obstrução medida pela área valvar. Outros parâmetros podem contribuir para a apresentação clínica da EM.

Nesse contexto a complacência átrio-ventricular (C_n) tem um papel fundamental como determinante da repercussão hemodinâmica imposta pela obstrução. Pacientes com baixa C_n apresentam maior limitação funcional com elevação excessiva da pressão arterial pulmonar durante o exercício físico.

A medida da complacência do átrio ou do ventrículo isoladamente só pode ser obtida por técnicas invasivas³⁷. Entretanto, com o ecocardiograma é possível obter uma medida não invasiva da C_n , que reflete as complacências do átrio e do ventrículo instantaneamente. Essa medida não invasiva tem boa reprodutibilidade e correlaciona-se bem com as medidas invasivas⁵⁷. Pode ser obtida pela fórmula: C_n (ml/mmHg) = $1270 \times (\text{área valvar [cm}^2\text{]}/\text{rampa de desaceleração da onda E [cm/s}^2\text{]})$.

2.5 Fatores determinantes de prognóstico

São marcadores de pior prognóstico na EM a presença de sintomas, de fibrilação atrial e a evolução para hipertensão pulmonar⁹.

A HAP é marcador de gravidade, uma vez atingidos níveis muito elevados de PSAP acima de 80 mmHg, a sobrevida média reduz-se para 2,4 anos³⁸, sendo a insuficiência do VD a maior causa de morbidade e mortalidade. Entretanto, existem poucos estudos que avaliaram o impacto da disfunção do VD no prognóstico de pacientes com doença cardíaca valvar³⁹. Um estudo recente demonstrou que a disfunção do VD induzida pelo exercício está associada ao pior prognóstico em pacientes com insuficiência mitral degenerativa⁴⁰.

A C_n modula o impacto da estenose sobre a vasculatura pulmonar, sendo marcador prognóstico. Estudo prévio demonstrou que, mesmo nos pacientes assintomáticos, a baixa C_n foi preditor de progressão da doença, com aparecimento de sintomas e necessidade de intervenção valvar⁴¹. Outro estudo mostrou que C_n foi preditor independente de morte após valvoplastia percutânea, indicando que C_n tem um papel importante na reversão da hipertensão pulmonar após abertura adequada da valva com procedimento percutâneo⁴².

O volume do AE também constitui um marcador de prognóstico na EM. A dilatação progressiva do AE foi observada mesmo após sucesso da valvoplastia percutânea⁴³, sugerindo que a plastia deva ser considerada antes do aumento significativo do AE, para prevenir o remodelamento progressivo e pior desfecho clínico. Além disso, morfologia do AE é outro fator envolvido na gênese de eventos tromboembólicos. A câmara atrial mais esférica predispõe a estase sanguínea e riscos de eventos embólicos, independente da presença de fibrilação atrial⁴⁴.

A idade e pior classe funcional também foram considerados fatores preditores de desfecho desfavorável nos pacientes com EM⁴⁵. Em outro estudo, os determinantes independentes de sobrevida livre de evento foram morfologia da valva mitral avaliada pelo escore ecocardiográfico e área valvar antes e pós-plastia⁴⁶.

2.6 Ecocardiograma sob estresse

Na EM, o ecocardiograma sob estresse físico ou farmacológico é um exame importante que possibilita avaliação da repercussão hemodinâmica da estenose e assim classificar melhor a gravidade da lesão. É seguro, custo-efetivo e amplamente disponível. Está indicado na EM quando há divergências entre sintomas e gravidade da estenose, principalmente em pacientes assintomáticos com lesões importantes e nos pacientes com sintomas desproporcionais aos achados hemodinâmicos obtidos em repouso (indicação classe I)^{2; 9; 47}.

O exame também está indicado no subgrupo de mulheres assintomáticas com área valvar entre 1,0 e 1,5 cm² e que pretendem engravidar e nos pacientes em geral, que estejam em avaliação para cirurgia de grande porte^{2; 48}.

A avaliação da pressão arterial pulmonar e dos gradientes transvalvar durante o ecocardiograma sob estresse podem identificar aqueles pacientes que apresentam maior impacto hemodinâmico da obstrução, com potencial de se beneficiar da intervenção valvar. O aumento da PSAP maior que 60 mmHg induzido pelo esforço indica uma resposta elevada de PSAP, sendo

considerado um parâmetro para avaliar indicação de valvoplastia mitral percutânea, conforme anatomia valvar^{9; 10}.

A EM é considerada funcionalmente grave em pacientes sintomáticos, se o gradiente médio for maior que 15 mmHg durante exercício ou ultrapassar 18 mmHg durante infusão de dobutamina¹ e PSAP atingir níveis superiores a 60 mmHg com esforço físico. Não é recomendada a avaliação da PSAP durante realização do exame com dobutamina^{2; 48}.

Entretanto, a elevação da PSAP > 60 mmHg durante exercício deve ser interpretada com cuidado, considerando idade, carga de exercício atingida e débito cardíaco³⁹. O padrão de aumento da pressão arterial pulmonar ao longo do exercício pode fornecer informações mais valiosas da adaptação vascular pulmonar, do que a medida isolada da pressão arterial pulmonar de pico⁴⁹. O aumento da pressão arterial pulmonar em cargas mais baixas seguido por platô pode identificar os pacientes com doença mais avançada⁵⁰. De fato, o aumento progressivo da PSAP durante exercício alcançando níveis superiores a 60 mmHg nos estágios finais do esforço não deve ser necessariamente considerado anormal^{50; 51}, pois pode ser visto como adaptação normal ao esforço em pessoas saudáveis⁵¹.

2.6.1 Ecocardiograma de esforço físico

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

O ecocardiograma de esforço 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^{52; 53}.

Os protocolos mais utilizados na esteira são de Bruce ou Bruce modificado. Na bicicleta ergométrica, o protocolo geralmente inicia com carga de 25 w, com incremento de 25 w a cada 2-3 minutos^{2; 48}. Pode ser necessário aumento menor, em torno de 10 w, em pacientes sedentários e idosos. O paciente deve pedalar com cadência constante durante todo o exercício. O monitoramento de sintomas, a medida da pressão e o registro de eletrocardiograma (ECG) são realizados em repouso e a cada estágio.

As imagens do ecocardiograma devem ser obtidas na mesma posição em repouso e no pico do esforço. São utilizadas as janelas apical duas, três e quatro câmaras e janelas paraesternal eixos curto e longo. 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. O Doppler contínuo do refluxo tricúspide é utilizado para cálculo da PSAP, de acordo com equação de Bernoulli e Doppler contínuo do fluxo mitral para cálculo de gradientes. A avaliação da função sistólica global do VE e do VD durante o exercício é importante. Outros parâmetros a serem avaliados são o comportamento da regurgitação mitral e TAPSE (deslocamento sistólico do anel tricúspideo)⁴⁸.

A grande vantagem do exercício na bicicleta é permitir a obtenção da imagem simultânea durante todo o esforço em seus vários estágios, o que traz informações relevantes, considerando que o aumento da PSAP em baixas cargas tem maior especificidade para detectar a repercussão hemodinâmica da estenose mitral grave⁴⁸. Já na esteira ergométrica é necessária a 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 sistêmica 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 é recomendado.

Estudos prévios, utilizando ecocardiograma de esforço físico nos pacientes com EM reumática, mostraram que a resposta ao exercício físico fornece informações adicionais na tomada de decisão clínica^{55; 59}.

Os estudos mais relevantes avaliando o ecocardiograma de esforço na EM, publicados nas últimas 3 décadas, estão apresentados na tabela abaixo (tabela 1).

TABELA 1 – Estudos anteriores que avaliaram o ecocardiograma de esforço em pacientes com EM.

Estudos (autor e ano de publicação)	População incluída	AVM	Achados relevantes
Tamai e col. (1990) ⁵⁴	20	1,0±0,3 cm ²	Após plastia foi observado queda dos gradientes e aumento da AVM, em repouso e no exercício. ECO permite avaliação não invasiva da dinâmica do fluxo mitral.
Leavitt e col. (1991) ⁵⁵	12	1,4±0,4 cm ²	Primeiro estudo a avaliar resposta da PSAP ao ECO de esforço. O ECO de esforço como avaliação não invasiva traz informações importantes e adicionais.
Tunick e col. (1992) ⁵	17	1,4±0,3 cm ²	O aumento da PSAP foi associado à dispneia e limitação da capacidade funcional.
Cherix e col. (1994) ⁵⁶	60		ECO traz informações adicionais sobre resposta hemodinâmica na EM e pode ajudar na decisão clínica.
Jae-Kwan Song e col. (1996) ³	37	0,97±0,33cm ²	A PSAP no pico de esforço correlacionou com capacidade funcional. O gradiente médio em repouso foi o único preditor de aumento da PSAP no esforço.
Schwammenthal e col. (2000) ⁵⁷	20	1,19±0,36cm ²	Demonstrou boa correlação dos valores de C _n entre ECO e CATE. A C _n foi determinante independente da PSAP basal e no esforço. A C _n reduzida associou-se a pior classe funcional.
Lev e col. (2004) ³⁶	24	1,1±0,3cm ²	Aumento significativo da PSAP e do gradiente médio no grupo com EM pura. Houve associação de dispneia e fadiga com elevação da pressão no AE.

Deswarte e col. (2010) ⁷	39	1,3±0,5cm ²	O delta do gradiente médio e a velocidade da onda sistólica ao Doppler tecidual do VD foram preditores da capacidade funcional.
Brochet e col. (2011) ⁴	46	1,22±0,16cm ²	O maior aumento da PSAP e do gradiente médio com baixa carga de esforço foi associado ao aparecimento de sintomas durante o exercício. C _n foi o único determinante em repouso para ocorrência de dispneia.
Kilickesmez e col. (2011) ⁵⁸	41	1,41±0,17cm ²	NT pró-BNP pré-teste e diâmetro do AE foram preditores independentes de aumento da PSAP>60 mmHg. NT pró-BNP se correlacionou com classe funcional e com 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) ³⁵	46	1,2±0,36cm ²	Gradiente médio em repouso foi o melhor preditor de adaptação ao exercício, em termos de carga atingida.
Jansen e col (2013) ⁵⁹	14		ECO de esforço tem um papel importante na tomada de decisão clínica, adicionando valor à estratégia de tratamento em 71% dos pacientes.
Laufer-Perl e col (2017) ⁶⁰	20	1,36±0,4cm ²	Incompetência cronotrópica, resposta atenuada do volume tidal, anormalidades do musculo esquelético e reserva limitada do débito cardíaco foram os preditores da capacidade funcional. PSAP de pico, gradiente e AVM não se associaram com a capacidade funcional. Entretanto, o aumento maior da PSAP em níveis mais baixos de carga foi associado à baixa capacidade funcional.

AE: átrio esquerdo; AVM: área valvar mitral; CATE: cateterismo; C_n: complacência átrio-ventricular; ECO: ecocardiograma; EM: estenose mitral; FC: frequência cardíaca; N: número de pacientes; NT pró-BNP: peptídeo natriurético cerebral N terminal; PSAP: pressão sistólica de artéria pulmonar; VD: ventrículo direito

Nas décadas de 80 e 90^{54; 61; 62} os primeiros trabalhos compararam os achados do ecocardiograma de esforço com cateterismo em pacientes com EM e validaram o ecocardiograma como avaliação não invasiva da resposta hemodinâmica ao exercício.

Em comum, todos os estudos mostraram aumento significativo da frequência cardíaca, PSAP e gradiente médio durante o esforço físico.

Tunick e col.⁵ demonstraram o impacto do ecocardiograma de esforço no manejo de pacientes com estenose moderada e sintomas duvidosos. A resposta hemodinâmica ao exercício, avaliada pelo gradiente médio e pressão arterial pulmonar ajudaram a distinguir pacientes que se beneficiaram de intervenção.

Lev e col.³⁶ 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 AE causado pelo aumento dos gradientes³⁶.

O estudo de Grimaldi e col.³⁵ encontrou o gradiente médio em repouso como melhor preditor de adaptação ao exercício, embora essa correlação tenha sido fraca (-0.339 ; $p=0,0015$)³⁵. A maior elevação da PSAP durante o esforço foi associada ao aparecimento de dispneia^{4 5} e se correlacionou de forma inversa à capacidade funcional³.

O estudo de Brochet e col.⁴ trouxe informações interessantes sobre comportamento da pressão arterial pulmonar durante o exercício. Foram avaliados 48 pacientes assintomáticos com área valvar menor ou igual a $1,5 \text{ cm}^2$, 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 em cargas mais baixas. Os valores de PSAP $\geq 60 \text{ mmHg}$ não puderam discriminar pacientes com capacidade funcional

limitada. Em relação aos parâmetros basais, a C_n 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 exercício⁴.

Laufer-Perl e col.⁶⁰ incluindo 20 pacientes com EM, submetidos ao ecocardiograma de esforço combinado com teste cardiopulmonar avaliaram os mecanismos de intolerância ao exercício nesta população. Assim como o estudo de Brochet, eles observaram associação do maior aumento da PSAP em baixa carga com aparecimento de sintomas, mas não evidenciaram relação entre PSAP de pico e incapacidade funcional. A área valvar e o gradiente médio também não foram determinantes independentes da capacidade funcional. Os preditores da capacidade funcional foram inabilidade de aumentar volume corrente tidal (anormalidades respiratórias) durante o esforço, baixa diferença de conteúdo de O_2 arterial-venoso ($A-VO_2$) no pico (extração periférica do O_2), reserva limitada de débito cardíaco e incompetência cronotrópica⁶⁰.

Schwammenthal e col.⁵⁷ observaram forte correlação 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 elevação da PSAP durante o ecocardiograma sob estresse em pacientes com EM⁵⁷, achado encontrado também no estudo de Brochet⁴.

Pacientes com C_n reduzida podem ter cálculo da área valvar superestimado quando utilizado o método de Pressure Half Time (PHT), pois ele é influenciado diretamente pela complacência do átrio e do ventrículo esquerdos⁶³. 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 esforço⁵⁷.

Deswarte e col.⁷ encontraram a velocidade da onda sistólica (s) do anel tricuspídeo ao Doppler tecidual em repouso e a variação do gradiente mitral médio durante o exercício como determinantes independentes da capacidade funcional em pacientes com EM. A área valvar, C_n , gradiente médio de repouso e PSAP não foram preditores independentes da capacidade funcional neste estudo. A provável

justificativa para ausência de correlação entre C_n e capacidade funcional foi a grande proporção de pacientes com fibrilação atrial incluídos (15/39), o que limita as medidas para o cálculo da C_n . Além disso, a correlação entre dispneia e C_n é maior no subgrupo de pacientes em ritmo sinusal, confirmando a dificuldade de medir a rampa de desaceleração da onda E ao fluxo mitral na fibrilação atrial⁴. Este estudo observou ainda que 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 ≥ 60 mmHg durante esforço neste estudo⁷.

Kilickesmez e col.⁵⁸ observaram que NT pró-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 pró-BNP pré-teste⁵⁸.

O estudo de Jansen e col demonstrou o importante papel do ecocardiograma de esforço na tomada de decisão clínica em casos mais desafiadores de estenose mitral, adicionando valor à estratégia de tratamento em 71% dos pacientes⁵⁹.

Em resumo, as variáveis ecocardiográficas em repouso que se relacionaram à capacidade funcional nos estudos descritos foram a C_n ^{4; 57}, a onda s do Doppler tecidual do anel tricúspide, a variação do gradiente médio⁷ e o gradiente médio basal³⁵. Outros fatores encontrados como determinantes da capacidade funcional foram anormalidades respiratórias, extração periférica do O_2 , reserva limitada de débito cardíaco e incompetência cronotrópica⁶⁰. O NT pró-BNP pré - teste e o diâmetro do AE foram preditores da elevação da PSAP > 60 mmHg durante o exercício⁵⁸.

Concluindo, os estudos acima encontraram diferentes parâmetros em repouso como preditores da capacidade funcional, evidenciando a importância do ecocardiograma de esforço em adicionar informações relevantes sobre a repercussão hemodinâmica da EM, que não pode ser definido de forma isolada por nenhum parâmetro em repouso.

2.6.2 Ecocardiograma sob estresse farmacológico

O fármaco mais utilizado é a dobutamina, um beta agonista com efeitos cronotrópico e inotrópico positivos, que determina aumento do débito cardíaco. A resistência vascular periférica e pulmonar podem diminuir pelo seu efeito nos receptores β_2 .

A principal indicação do ecocardiograma sob estresse com dobutamina é a incapacidade de realizar esforço físico, sendo um exame seguro e exequível em pacientes com EM¹.

Os principais trabalhos utilizando o ecocardiograma sob estresse farmacológico na EM estão apresentados na tabela abaixo (tabela 2).

TABELA 2 – Principais estudos com ecocardiograma sob estresse farmacológico em pacientes com EM.

Estudos (autor e ano de publicação)	População incluída	AVM	Achados relevantes
Hecker e cols. (1997) ⁶⁴	20	1,6±0,6 cm ²	Comportamento da PSAP e do gradiente médio durante ECO com dobutamina foi similar ao ECO de esforço. Houve maior aumento da FC com exercício. Os dois métodos são eficazes para avaliar repercussão hemodinâmica da EM.
Belgi e col. (2003) ⁶⁵	45	1,6±0,1 cm ²	Pacientes com dispneia durante infusão de dobutamina apresentaram maior aumento de PSAP e gradiente médio em comparação com pacientes sem dispneia. A AVM, o escore subvalvar mitral e PSAP em repouso se correlacionaram com a resposta do gradiente médio.
Reis e col. (2004) ¹	53		Estudo prospectivo. Gradiente médio ≥ 18 mmHg foi preditor importante de eventos adversos (sensibilidade de 90% e especificidade de 87%).
Izgi e col. (2007) ⁶	20	1,57±0,56 cm ²	A RVM basal foi o preditor independente mais forte da PAP em repouso e no pico da dose. PSAP no estresse foi o único determinante independente da capacidade funcional. A Cn teve estreita correlação com PAP basal e de pico.
Chirio e col. (2007) ⁶⁶	44	1,39±0,26 cm ²	Pacientes que atingiram gradiente médio < 15 mmHg e PSAP < 60 mmHg tiveram maior sobrevida livre de eventos em 2 anos do que pacientes com gradiente médio > 15 mmHg e PSAP > 60 mmHg, porém sem diferença significativa em 5 anos.

Roshdy e col. (2014) ⁶⁷	24	Sintomático	Mudanças na RVM podem expressar gravidade da EM nos pacientes com
		1,5±0,5 cm ²	EM leve a moderada. A RVM reduziu nos pacientes assintomáticos durante a
		Assintomático	infusão de dobutamina, e aumentou nos pacientes sintomáticos.
		1,7± 0,6 cm ²	

AVM: área valvar mitral; C_n: complacência átrio-ventricular; ECO: ecocardiograma; EM: estenose mitral; FC: frequência cardíaca; N: número de pacientes; PAP: pressão arterial pulmonar; PSAP: pressão sistólica de artéria pulmonar; RVM: resistência valvar mitral

Em 1997, estudo comparativo entre ecocardiograma de esforço físico e ecocardiograma com dobutamina demonstrou padrão similar de elevação da PSAP e gradiente médio nos dois métodos, apesar de haver maior aumento da FC durante o exercício. Dessa forma, concluiu-se que os dois métodos são eficazes para avaliar repercussão hemodinâmica e orientar decisão clínica, em pacientes com EM e sintomas equívocos⁶⁴.

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 provocada⁶⁵.

Izgi e col. em 2007 encontraram a PSAP no pico da dose como o único preditor independente da capacidade funcional em pacientes com EM. A C_n , apesar de apresentar estreita correlação com pressão arterial pulmonar basal e de estresse, não se mostrou preditor independente⁶.

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 diastólico⁶. A RVM basal foi o preditor mais forte e independente da pressão arterial pulmonar em repouso e no esforço em pacientes com EM, e, neste aspecto, foi superior à área valvar e gradiente médio⁶.

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 moderada⁶⁷. Neste estudo, a variação do gradiente médio também foi significativamente maior nos pacientes sintomáticos e 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.

Em 2004, importante estudo prospectivo de Reis e col.¹ avaliou 53 pacientes com EM submetidos ao ecocardiograma com dobutamina, com seguimento médio de $60,5 \pm 11$ meses. Nesse estudo, o aumento absoluto do gradiente médio permitiu identificar subgrupos de paciente com maior risco de complicações clínicas. O gradiente médio ≥ 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 clínicos¹. 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 ≥ 15 mmHg ou PSAP ≥ 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 seguimento⁶⁶.

2.6.3 Justificativa do estudo

São vários os fatores responsáveis pela manifestação clínica e evolução dos pacientes com EM. O ecocardiograma de esforço se mantém como uma ferramenta importante para identificar os pacientes com repercussão hemodinâmica da EM e deve ser recomendado para guiar a melhor estratégia terapêutica, especialmente nos casos com discrepâncias entre sintomas e gravidade da lesão.

Os valores de PSAP acima de 60 mmHg foram utilizados de forma arbitrária como HAP esforço-induzida e utilizados para definir conduta nos pacientes com EM. Entretanto, nenhum estudo prospectivo foi realizado, até a presente data, avaliando o comportamento da PSAP durante o exercício como determinante de desfechos clínicos adversos nesta população. Dessa forma, o presente estudo foi desenhado para se avaliar a resposta da PSAP ao exercício físico nos pacientes com EM e

determinar o impacto da PSAP no pico do esforço na predição de eventos clínicos adversos nesta população.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Determinar o valor da pressão arterial pulmonar ao esforço como fator preditor de eventos adversos em pacientes com estenose mitral reumática.

3.2 Objetivos específicos

- Verificar os parâmetros associados à elevação da pressão sistólica de artéria pulmonar durante o exercício;
- Avaliar a resposta da pressão arterial pulmonar durante esforço físico conforme complacência átrio-ventricular;
- Descrever a tolerância ao ecocardiograma de esforço e suas principais complicações nos pacientes com estenose mitral reumática.

4. MÉTODOS

4.1 Aspectos Éticos

O presente estudo, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa - COEP, da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, sob o parecer no. 999.874 CAAE 41927015.5.0000.5149 (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 norteada 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 longitudinal, pacientes diagnosticados com EM 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 EM reumática pura em grau leve, moderado ou importante, com ou sem sintomas; 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 com 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 afetasse a capacidade de realizar exercício físico.

4.4 Cálculo amostral

O cálculo amostral foi realizado para se determinar o valor da pressão arterial pulmonar ao esforço físico na predição de desfechos desfavoráveis, na presença de outras co-variáveis ao ecocardiograma de repouso que expressam gravidade da doença, incluindo área valvar e C_n . Empregando-se um modelo de regressão logística, considerando-se a diferença de 0,15 entre a probabilidade de se ter o evento na presença de elevação excessiva da pressão arterial pulmonar com o exercício físico, dado que a pressão arterial pulmonar com exercício é semelhante nos eventos e não-eventos (hipótese nula); e a probabilidade de se ter o evento na presença de elevação excessiva da pressão arterial pulmonar, dado que a pressão arterial pulmonar com exercício é diferente entre os grupos (hipótese alternativa).

A amostra necessária para ajustar um modelo de regressão logística múltipla foi de 111 pacientes. Considerando que 15% da população possa ter valores faltantes das variáveis incluídas no modelo final e estimando-se alguma perda no seguimento, a amostra necessária para o estudo foi de 129 pacientes.

Foi utilizado o software G Power, versão 3.1.0, considerando-se erro alfa de 5%, poder estatístico de 90% para cálculo da amostra.

4.5 Dinâmica do estudo

Os sujeitos previamente selecionados foram submetidos à avaliação clínica, exame físico e realização 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. Todos os exames foram realizados pelo mesmo avaliador, com ampla experiência em ecocardiografia.

As técnicas de ecocardiografia e cálculos foram realizados de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia^{31; 68; 69}. Os estudos envolveram emprego de parâmetros ecocardiográficos convencionais para determinar a gravidade da lesão valvar mitral: área valvar mitral (planimetria e PHT), gradientes transvalvar mitral de pico e médio. A PSAP 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)⁶⁸. A C_n é obtida através da equação: C_n (ml/mmHg) = $1270 \times$ (área valvar pela planimetria [cm²]/rampa de desaceleração da onda E [cm/s²]) (Figura 4). Outros parâmetros obtidos no estudo foram volume do AE e fração de ejeção do VE (método de Simpson).



FIGURA 4: Complacência átrio-ventricular (C_n) foi estimada como razão da área valvar através da planimetria (A) pela rampa de desaceleração da onda E mitral medida através do Doppler contínuo do fluxo mitral (B).

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

4.5.1 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. A posição supina para pedalar foi escolhida devido à maior facilidade de adaptação do paciente à ciclo-maca e melhor conforto para coleta das imagens ecocardiográficas.

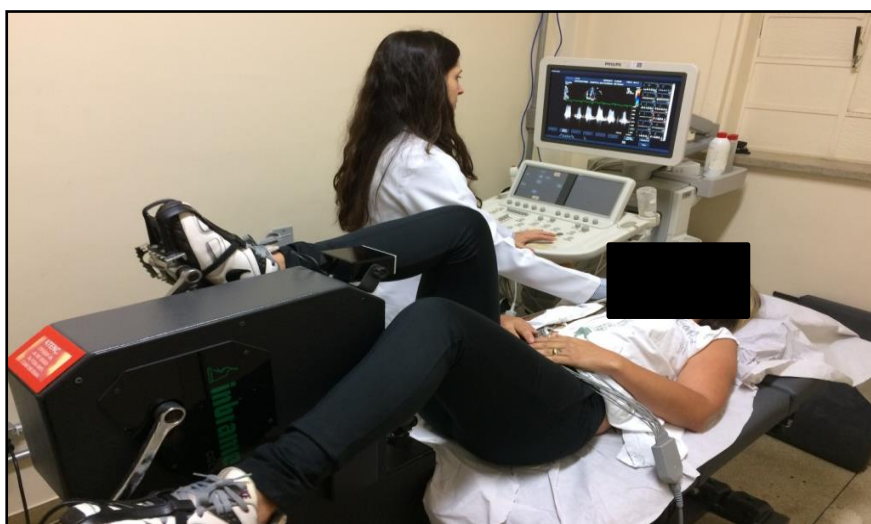


FIGURA 5: Imagem obtida durante a realização do ecocardiograma sob esforço físico. O paciente fica confortavelmente deitado na ciclo-maca, pedalando a bicicleta com aumento progressivo da carga. Um fisioterapeuta posicionava o paciente na ciclo-maca, ajustando a sua postura e adaptando o pedal para evitar lesões e garantir o exercício eficiente.

Foi utilizado o 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 programados, o exercício foi continuado com

incremento de carga até a exaustão. Um fisioterapeuta treinado participou da realização de todos os exames, ensinando e orientando o paciente a pedalar com eficiência, cadência adequada e estimulando a atingir o esforço máximo individualmente, além de monitorar a pressão arterial sistêmica e escala de Borg. Um acadêmico de medicina também participou dos exames, sendo o responsável pelo comando do programa da ciclo-maca e preenchendo os dados ecocardiográficos do questionário do protocolo de pesquisa. O equipamento utilizado foi Heartware Ergo 13 windows, versão 1.0.3.0 D13.

Os parâmetros ecocardiográficos avaliados no esforço foram gradientes transvalvar mitral de pico e médio, PSAP, avaliação subjetiva da contratilidade do VD e do VE. A pressão arterial sistêmica, frequência cardíaca e ECG 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) ⁷⁰.

Os critérios utilizados para interrupção do exercício foram cansaço, fadiga muscular, dor em membro inferior, atingir a frequência cardíaca máxima prevista para idade, elevação excessiva da pressão arterial sistêmica e alterações eletrocardiográficas arritmicas ou isquêmicas.

4.5.2 Avaliação de desfechos clínicos

O seguimento dos pacientes foi realizado através de avaliações clínicas no ambulatório de Cardiologia - HC/UFMG, a periodicidade de acordo com indicação clínica. Alguns pacientes foram contatados através de ligações telefônicas pela equipe envolvida no estudo.

Os desfechos combinados avaliados foram definidos por morte ou necessidade de intervenção valvar, incluindo valvoplastia mitral percutânea ou troca valvar cirúrgica.

5- RESULTADOS

Os resultados encontrados serão apresentados no formato de artigo científico enviado à revista European Heart Journal - Cardiovascular Imaging (EHJCI).

5.1 Artigo:

Pulmonary Artery Systolic Pressure Response to Exercise in Patients with Rheumatic Mitral Stenosis: Determinants Factors and Prognostic Value

Sanny Cristina de Castro Faria, MD^{1,2}, Henrique Silveira Costa, PhD¹, Judy Hung, MD³, André Gorle de Miranda Chaves², Flávio Augusto Paes de Oliveira², Jose Luiz Padilha da Silva, PhD⁴, Timothy C Tan MD, PhD⁵, Robert A Levine, MD, PhD³, Maria Carmo Pereira Nunes, MD, PhD^{1,2}

Institutions:

1: Postgraduate Course of Infectious Diseases and Tropical Medicine, School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

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

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

4: Department of Statistics, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brazil

5: Department of Cardiology, Blacktown Hospital, University of Western Sydney, Sydney, New South Wales, Australia

Short title: Pulmonary Pressure at Exercise in Mitral Stenosis

Address for correspondence: Prof. Maria Carmo P Nunes

Department of Internal Medicine, School of Medicine of the Federal University of Minas Gerais. Av. Professor Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, 30130 100 – Belo Horizonte, MG, Brazil Phone: +55 31 34099746 Fax: +55 31 34099437

Email: mcarmo@waymail.com.br

Funding: FAPEMIG (Foundation for Research Support of the State of Minas Gerais) and CNPq (National Council for Scientific and Technological Development) partly supported the study.

ABSTRACT

Aims: Pulmonary hypertension in response to exercise is a marker of hemodynamic severity of the mitral stenosis (MS). However, the factors related to elevated pulmonary pressure with exercise are not well defined. The aim of this study was to assess the parameters associated with a pulmonary pressure response to exercise in patients with pure rheumatic MS. In addition, we aimed to determine the impact of exercise-induced pulmonary hypertension on clinical outcome.

Methods and results: One hundred and thirty patients with MS, 94% females, aged 45 ± 11 years underwent exercise echocardiography. A range of echocardiographic parameters were obtained at rest and at peak exercise. A symptom-limited graded ramp bicycle was performed in the supine position. Long-term outcome was a composite endpoint of death or mitral valve intervention either percutaneous or surgical.

In the overall population, systolic pulmonary artery pressure (SPAP) increased from 38.3 ± 13.4 mmHg at rest to 65.8 ± 20.7 mmHg during exercise. Increase in mean mitral gradient, right ventricular (RV) function, left atrial (LA) volume, and net atrioventricular compliance (C_n) were independently associated with SPAP at peak exercise, after adjusting for changes in heart rate. During the follow-up period (median of 17 months, range, 1 to 45), 46 adverse clinical events were observed. By multivariable Cox proportional-hazards analysis adjusted for age and gender, SPAP achieved at peak exercise was an important predictor of adverse outcome (adjusted hazard ratio [HR] 1.025; 95% confidence interval [CI] 1.010-1.040; $p=0.001$). NYHA functional class (adjusted HR 2.459; 95% CI 1.509-4.006; $p<0.001$), and an interaction between valve area and C_n ($p=0.001$) were also significant predictors of adverse events.

Conclusions: In MS patients, the pulmonary artery pressure response to exercise is determined by a combination of factors, including transmitral mean gradient at exercise, C_n , LA volume, and RV function. Pulmonary artery pressure at peak exercise is a strong predictor of clinical outcome, and adds incremental prognostic value beyond that provided by standard resting measurements, including valve area.

Keywords: Mitral stenosis; exercise echocardiography; pulmonary hypertension; net atrioventricular compliance; prognosis.

INTRODUCTION

The management of mitral stenosis (MS) has traditionally been based on the severity of the lesion, as defined by the mitral valve (MV) area, mean transmitral pressure gradient and systolic pulmonary artery pressure (SPAP) (1, 2). However, the severity of stenosis frequently discrepant with the patient's functional status particularly in patients with a MV area within the mid-range. The underlying hemodynamic consequences of the valve stenosis impacts on the clinical condition of the patient and should therefore also be considered when determining the severity (2).

Stress echocardiography may be a useful tool to assess the hemodynamic impact of MS, and thus helpful in clinical decision making (3). Lev et al (4) demonstrated that additional data obtained from exercise echocardiography altered patient management in half of their study cohort. Additionally Reis et al (5) showed that the information from dobutamine stress echocardiography had incremental prognostic value in a subgroup of patients with MV area between 1 and 1.5 cm². In their study, the mean mitral gradient at peak stress was the best predictor of clinical events in patients with moderate MS.

The main value of stress testing in MS is in identifying the change in SPAP in response to exercise as a determinant of functional capacity (3, 6, 7). The absence of pulmonary hypertension at rest can often be misleading as patients with significant MS and normal baseline pulmonary pressures can demonstrate a dramatic increase in pulmonary pressures with exercise with impairment in functional capacity (8). The factors related to this phenomenon are presently not well defined.

Previous studies examining the impact of exercise-induced pulmonary hypertension in MS have been small studies, thus limited in their ability to identify factors associated with exercise-induced pulmonary hypertension. Specifically, there are a lack of studies addressing the impact of physical exercise induced pulmonary pressure changes on clinical outcome of patients with non-severe MS based on valve area. Therefore, this prospective study aims to assess the parameters associated with the pulmonary pressure response to exercise in MS patients. In addition, we examined the impact of the increase in systolic pulmonary artery pressure at peak exercise on clinical outcome.

METHODS

Study Population

From March 2014 to July 2017, 164 consecutive patients with rheumatic mitral stenosis (MS) were prospectively enrolled (153 females and 11 males). Exclusion criteria were other significant valvar involvement (except tricuspid regurgitation); left ventricular dysfunction, or other cardiac or systemic diseases; pregnancy; New York Heart Association (NYHA) functional class IV; incapacity to workout. Therefore, 34 patients were excluded, mainly due to associated significant mitral regurgitation. The 130 remaining patients underwent comprehensive rest and exercise echocardiography. The study was approved by the Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil, and all patients gave informed consent.

Echocardiography at rest

At baseline, two-dimensional (2D) echocardiography imaging and Doppler was performed using a commercially available system (Philips ie33, Andover, MA or GE Vivid-q Horten, Norway). Chamber dimensions and mitral pressure gradients were measured according to standard techniques (9). Net atrioventricular compliance was calculated at rest using the formula (10): $C_n \text{ (ml/mmHg)} = 1270 \times (\text{mitral valve area [cm}^2\text{]}/\text{E-wave downslope [cm/s}^2\text{]})$.

Pulmonary vascular resistance (PVR, in Wood units) was estimated by the ratio of the peak tricuspid regurgitant jet velocity (in m/s) to the velocity-time integral of flow in the RV outflow tract (in cm), multiplied by 10. Mean right atrial pressure was estimated based on the diameter of the inferior vena cava and its respiratory change (9).

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 supine bicycle exercise test was performed until exhaustion 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). Exercise capacity was defined by peak oxygen uptake (VO_{2peak}) adjusted for body weight, according to the American College of Sports Medicine (ACSM) 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 ventricular ejection fraction and right ventricular contractility. The peak and mean transvalvular pressure gradients and SPAP were also obtained (Figure 1). Routine medications (including beta-blockers) were not suspended before the test.

Endpoint definition

Long-term outcome was a composite endpoint of cardiovascular-related death or mitral valve intervention either percutaneous or surgical. Follow-up data were obtained from clinic follow-up appointments on an outpatient basis. Additional information was also obtained by contacting family members or telephone interview of the patients. The date of enrollment in the study was defined as the date on which exercise echocardiogram was performed.

Management of the patients was according to the recommended guidelines (11) and the treating physicians were blinded to the results of exercise echocardiography to avoid biasing the decision-making process regarding valve intervention.

Statistical Analysis

Categorical variables, expressed as number and percentages, were compared using chi-square testing; whereas continuous data, expressed as mean \pm standard deviation, were compared using Student's unpaired and paired t-test, as appropriate. A multivariable regression analysis was performed to identify determinants of pulmonary artery pressure at peak exercise. Initially, pre-specified relevant variables

at baseline associated with pulmonary hypertension in MS were selected, including atrial fibrillation, mitral valve area, mean pressure gradient, C_n , left atrial volume index, and RV function. Subsequently, variables obtained at peak exercise were included. Variables with redundant information were not included in the same model. The associated increase of R^2 was assessed to identify the respective contribution of each variable to the variance of the pulmonary pressure in the multivariable model.

The effect of multicollinearity on regression analysis was treated by transforming the data using the centering or de-meaning procedure, as recommended (12). This method removes the multicollinearity and has the benefit of not changing the interpretation of the coefficients.

The association of pulmonary artery pressure response to exercise with the endpoint was determined using the Cox proportional hazards method with adjustment to other predictors of outcome, which included NYHA functional class, C_n , MV area, pulmonary artery pressure either at rest or with exercise. The proportional hazards assumption for the Cox regression model was assessed and no violation was observed.

Survival curves were generated according to the Kaplan-Meier method. Differences in the survival curves among the three tertiles of SPAP at peak exercise were compared by the log-rank test. Statistical analysis was performed using SPSS, version 21.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

RESULTS

Baseline patient characteristics at rest and during exercise

The baseline clinical and echocardiographic characteristics of the study population are shown in Table 1. Forty patients (31%) were in NYHA functional class I, 64 patients (49%) were in class II and 26 patients (20%) were in class III. The medications most frequently used were beta-blockers (62% of cases) followed by diuretics (53%). Atrial fibrillation was recorded in 28 patients (22%).

Mitral valve area was 1.41 ± 0.37 cm², mean gradient was 7.7 ± 3.7 mmHg, and systolic pulmonary pressure was 37.7 ± 13.3 mmHg. C_n was 5.51 ± 1.51 ml/mmHg.

(range 2.1 to 9.5) without any differences according to cardiac rhythm. Mild rheumatic involvement of aortic valve was detected in 66 patients (51%) and 2 patients had rheumatic disease in mitral, aortic, and tricuspid valves. Mild mitral regurgitation was detected in the majority of the patients (89%).

The mean duration of exercise was 7.54 ± 3.03 minutes with mean peak workload achieved of 64.8 ± 25.9 watts. The test was stopped mainly for dyspnea (62%), and muscle fatigue (31%). A major clinical complication of the test was observed only in 2 patients (pulmonary edema). During exercise, heart rate, systolic and diastolic blood pressure increased significantly. In the overall population, a significant increase in peak (15.8 ± 5.9 to 31.9 ± 10.7 mmHg, $p < 0.001$), and mean (7.7 ± 3.7 to 19.2 ± 7.5 mmHg, $p < 0.001$) transvalvular gradients were observed at peak exercise. SPAP at peak exercise was 64.8 ± 20.7 mmHg, ranging from 34 to 159 mmHg.

The patients in atrial fibrillation had a smaller increase of pressure gradients during exercise compared with patients in sinus rhythm, with similar heart-rate responses to exercise. Mean gradient increased from 7.9 ± 3.9 mmHg at rest to 20.6 ± 7.6 mmHg at peak exercise in sinus rhythm patients whereas increased from 6.7 ± 2.1 mmHg to 14.2 ± 4.1 mmHg in atrial fibrillation patients ($p < 0.001$).

Predictors of systolic pulmonary artery pressure during exercise

Factors associated with pulmonary pressure response to exercise are shown in Table 3. As expected, there was a correlation between SPAP at exercise peak and echocardiography parameters of MS severity, mainly MV area and transvalvular gradients (Table 3). Of note, SPAP at rest and during exercise were significantly higher in patients with $C_n \leq 4$ ml/mmHg than in patients with $C_n > 4$ ml/mmHg (at rest 35.5 ± 12.2 vs 45.1 ± 14.4 mmHg; $p = 0.003$, and at exercise peak 75.1 ± 20.1 vs 62.3 ± 19.9 mmHg; $p = 0.008$, respectively) (Figure 2).

By multivariable regression analysis, mean mitral gradient at peak exercise was the most important determinant of SPAP during exercise, accounting for 38% of the variance in SPAP ($R = 0.386$; adjusted $R^2 = 0.380$) (Table 4). In the final model, mean gradient, left atrial volume, RV function as defined by fractional area change and C_n were associated with SPAP at exercise peak, after adjustment for changes in heart rate during exercise.

Predictors of outcome

During the follow-up period (median of 17 months, range, 1 to 45), 46 adverse clinical events were observed, including 38 percutaneous mitral valvuloplasty, 7 mitral valve replacements, and 1 cardiac death (due to right-sided heart failure). The 2 patients who developed pulmonary edema during exercise testing were hospitalized for valve intervention (one underwent surgical mitral valve replacement and the other patient underwent percutaneous mitral valvuloplasty). As early intervention may reflect response to the exercise echocardiography rather than clinical worsening, these 2 patients were excluded from the analysis.

On univariable analysis, NYHA functional class, MV area, C_n , pulmonary artery pressure, pressure gradients either at rest or exercise peak were significantly related to adverse events (Table 5). By multivariable Cox proportional-hazards analysis, SPAP achieved at peak exercise was an important predictor of adverse outcome (adjusted hazard ratio [HR] 1.025; 95% CI 1.010-1.040; $p=0.001$). SPAP of patients who had events was 74.1 ± 24.8 mmHg while those without events was 58.5 ± 13.8 mmHg ($p<0.001$).

Patients were further stratified into tertiles according to SPAP at peak exercise, namely those with SPAP < 54 mmHg, 54 to 68 mmHg, and > 68 mmHg. The overall 1-year event-free survival rate was 48% for patients in the upper tertile compared with 64% for patients in the middle tertile, and 91% for patients in the lower tertile ($p<0.0001$; Figure 3).

Other significant predictors of adverse events were NYHA functional class, MV area and C_n . Interestingly, a significant interaction of MV area and C_n was identified as a predictor of adverse outcome ($p=0.001$), which means that the effect of C_n depends on the degree of the stenosis. A significant effect of C_n on outcome was found in patients with MV area greater than 1.2 cm^2 , demonstrating that patients with larger valve areas have worse prognosis if they have low C_n .

DISCUSSION

Stress echocardiography provides valuable prognostic information on the hemodynamic burden of MS, which could influence patient management. Specifically, in patients with moderate MS, as defined by MV area, stress echocardiography can help refine the grading of MS severity (2). Our results highlights the value of exercise echocardiography in assessing the hemodynamic impact of the MS and in the identification of high-risk patients who may benefit from early intervention.

Exercise echocardiography in MS is fundamental in elucidating two important points: (1) assessment of transmitral gradients and pulmonary artery pressure at peak exercise to establish the functional significance of obstruction, and (2) identification of parameters during exercise that predict poor outcome. The present study assesses the determinants of pulmonary artery pressure during exercise in patients with pure rheumatic MS, and also evaluates the impact of exercise-induced rise in pulmonary artery pressure on clinical outcome. The results show that pulmonary artery pressure response to exercise depend mainly on mean gradient, but LA volume, RV function, and C_n also contribute independently to its elevation during exercise. Additionally, the SPAP at peak exercise adds incremental value in predicting clinical outcome beyond that provided by NYHA functional class, C_n , and valve area, after adjustment for mean gradient at exercise.

Few studies examined the hemodynamic changes during exercise in patients with MS (3, 4, 6, 8, 13-22). The first studies compared the findings of exercise echocardiography with catheterization in MS patients and validated the echocardiogram as a noninvasive method of assessment of the hemodynamic response to exercise (13-15). Subsequent studies showed a significant increase in heart rate, SPAP and mean gradient during exercise (3, 6-8, 18, 20-23). However, these studies included a relatively small number of patients, ranging from 10 to 60 patients, with limited data on prognosis. Furthermore none of these studies has evaluated the impact of exercise induced changes key parameters on clinical outcome. Additionally, only two studies looked at the value of mean gradient in clinical outcome in MS. However these studies utilized dobutamine stress echocardiography and SPAP was not measured (5, 24). Although dobutamine

stress echocardiography can be used to measure mitral valve gradients during stress, it is not recommended for assessment of SPAP in MS (25). Stress echocardiography under conditions of physiological exercise is the test of choice in these patients.

To the best of our knowledge, this study including a large MS population is the first to examine the effect of a combination of parameters to predict pulmonary artery pressure using exercise echocardiography, and also the independent prognostic value of pulmonary artery pressure response during exercise in rheumatic MS.

In accordance with previous studies, increase in mean mitral gradient is the major determinant of exercise-induced pulmonary artery pressure increase at peak exercise (3, 6, 22, 23). A flow-dependent increase in transmitral gradients leads to increase in left atrial pressure and consequently elevation of pulmonary artery pressure. Pulmonary pressure during exercise is, in turn, an important factor related to exercise intolerance in these patients capacity (6, 7). Other studies suggest that the pattern of hemodynamic changes at each level of exercise, rather than just peak values, play a role in the exercise capacity in MS (21, 26). However, these studies did not analyze the association between the pattern of progression of hemodynamic values during stress echocardiographic and outcome.

C_n is also an important predictor of elevation of pulmonary arterial pressure during exercise (7, 8, 10, 27) and also plays a major role in determining functional status in patients with MS (28). Brochet et al including 48 asymptomatic patients with MS showed that C_n was the only independent predictor of the occurrence of dyspnea during exercise (21). Additionally, C_n is a powerful predictor of adverse outcome in patients with MS, independent of age, symptoms and MV area (10, 27, 29). The contribution of C_n to adverse outcome is strong in non-severe obstruction based on MV area, which support the concept that the prognostic impact of MV area is modulated by C_n . The patients with MV area above 1.2 cm^2 , low C_n have a major role in predicting outcome. Indeed, pressure decay is determined by orifice size and left-sided chamber pressures.

Other parameters have been implicated in the impaired exercise tolerance seen in MS, including RV function (20, 28, 30), LA diameter and N-terminal brain natriuretic

peptide (18), and ventilatory inefficiency expressed by VE/VCO₂ slope (31). A recent study showed that exercise intolerance in MS patients is predominantly due to chronotropic incompetence, limited stroke volume reserve, and peripheral factors, and not simply due to transmitral gradient or SPAP at peak exercise (26). Therefore, functional capacity in MS depends on a number of pathophysiologic factors, which influences the hemodynamic changes imposed by exercise in a given stenotic orifice, in addition to cardiac adaptation to exercise.

The present study demonstrates the important impact of SPAP at peak exercise on outcome prediction in MS, which is incremental to well-known prognostic factors assessed in the echocardiogram at rest. Our study highlights that functional assessment of MS is essential to define the overall severity of the disease and outcome prediction.

Study Limitations

This is a single center study and the results cannot be generalized. In the setting of MS with atrial fibrillation, there is a high variability in the measurements of each parameter, which might influence the calculation of exercise-induced changes in gradients and SPAP. However, we measured during 5 consecutive cardiac cycles to overcome this limitation.

Clinical implications and prognosis of asymptomatic patients with mild MS who reached significant elevation of mean gradient as well as SPAP during exercise are not clearly defined. Additionally, there are no reference values for physiological exercise-induced changes in SPAP (19). Furthermore, other factors can play a role in the dynamic changes during exercise in MS patients and were not evaluated in this study.

Finally, although valve intervention was performed in a number of patients during the relatively short follow-up time, this is more a reflection of disease severity rather than the bias in response to exercise echocardiography. Indeed, decisions about valve intervention were made in a Heart Team meeting setting, and the attending cardiologists remained independent of the study.

Clinical Implications

The functional consequence of the obstruction cannot be defined only based on value of conventional parameters obtained in the rest echocardiogram. A discrepancy between functional status and anatomic severity of stenosis makes clinical decision-making challenging in these patients. In this regard, the exercise echocardiography can provide relevant incremental information over clinical and rest Doppler echocardiography data, to define the hemodynamic impact of the MS lesion. Indeed, exercise may reveal otherwise unapparent abnormalities, providing a rationale to indicate valve intervention at a more appropriate time.

CONCLUSIONS

Pulmonary artery pressure at peak exercise is a strong predictor of clinical outcome in patients with MS, adding incremental prognostic value beyond that provided by resting parameters, including MV area. SPAP response to exercise is determined by a combination of factors, including transmitral mean gradient at exercise, C_n , LA volume, and RV function. Assessment of pulmonary artery pressure at exercise is therefore useful to provide the functional significance of a given valve area, aiding clinical decision-making in challenging patients who cannot be classified accurately by conventional indices of severity.

Disclosures

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES:

1. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European heart journal*. 2017;**38**(36):2739-91.
2. Lancellotti P, Dulgheru R, Go YY, Sugimoto T, Marchetta S, Oury C, et al. Stress echocardiography in patients with native valvular heart disease. *Heart*. 2018 May;**104**(10):807-13. PubMed PMID: 29217633. Epub 2017/12/09. eng.
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 May-Jun;**5**(3):225-30. PubMed PMID: 1622612.
4. 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 Apr 15;**93**(8):1060-3. PubMed PMID: 15081460.
5. 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 Feb 4;**43**(3):393-401. PubMed PMID: 15013120. Epub 2004/03/12. eng.
6. 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 Nov 1;**78**(9):1060-2. PubMed PMID: 8916493. Epub 1996/11/01. eng.
7. 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 Oct;**20**(10):1160-6. PubMed PMID: 17570635.
8. 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 Nov 7;**102**(19):2378-84. PubMed PMID: 11067792. Epub 2000/11/09. eng.
9. 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. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2015 Mar;**16**(3):233-70. PubMed PMID: 25712077.
10. Nunes MC, Hung J, Barbosa MM, Esteves WA, Carvalho VT, Lodi-Junqueira L, et al. Impact of net atrioventricular compliance on clinical outcome in mitral stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 Nov;**6**(6):1001-8. PubMed PMID: 24097419. Pubmed Central PMCID: 3896378.
11. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, 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. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2014 Jul;**148**(1):e1-e132. PubMed PMID: 24939033.
12. Aiken LS, West SG, Reno RR. Multiple regression: Testing and interpreting interactions: Sage; 1991.
13. Sagar KB, Wann LS, Paulson WJ, Lewis S. Role of exercise Doppler echocardiography in isolated mitral stenosis. *Chest*. 1987 Jul;**92**(1):27-30. PubMed PMID: 3595246. Epub 1987/07/01. eng.
14. Voelker W, Jacksch R, Dittmann H, Schmidt A, Mauser M, Karsch KR. Validation of continuous-wave Doppler measurements of mitral valve gradients during exercise--a

- simultaneous Doppler-catheter study. *European heart journal*. 1989 Aug;**10**(8):737-46. PubMed PMID: 2792115.
15. 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 Jan;**81**(1):46-51. PubMed PMID: 2297847.
 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 Jun;**17**(7):1520-6. PubMed PMID: 2033184.
 17. Cheriex EC, Pieters FA, Janssen JH, de Swart H, Palmans-Meulemans A. Value of exercise Doppler-echocardiography in patients with mitral stenosis. *International journal of cardiology*. 1994 Jul;**45**(3):219-26. PubMed PMID: 7960267.
 18. 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 Jan;**28**(1):8-14. PubMed PMID: 20738368.
 19. Jansen R, Kracht PA, Cramer MJ, Tietge WJ, van Herwerden LA, Klautz RJ, et al. The role of exercise echocardiography in the management of mitral valve disease. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*. 2013 Aug 20. PubMed PMID: 23959848. Pubmed Central PMCID: 3824738.
 20. 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 Jun;**23**(6):667-72. PubMed PMID: 20434881.
 21. 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 Apr;**24**(4):392-8. PubMed PMID: 21324641.
 22. 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 Jun;**13**(6):476-82. PubMed PMID: 22143399.
 23. 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 Jul;**12**(4):482-7. PubMed PMID: 12918851.
 24. 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 Jun;**55**(3):317-23. PubMed PMID: 17534250.
 25. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R, et al. The Clinical Use of Stress Echocardiography in Non-Ischaemic Heart Disease: Recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2017 Feb;**30**(2):101-38. PubMed PMID: 28164802.
 26. Laufer-Perl M, Gura Y, Shimiaie J, Sherez J, Pressman GS, Aviram G, et al. Mechanisms of Effort Intolerance in Patients With Rheumatic Mitral Stenosis: Combined Echocardiography and Cardiopulmonary Stress Protocol. *JACC Cardiovascular imaging*. 2017 Jun;**10**(6):622-33. PubMed PMID: 27865723.

27. Nunes MCP, Tan TC, Elmariah S, Lodi-Junqueira L, Nascimento BR, do Lago R, et al. Net atrioventricular compliance is an independent predictor of cardiovascular death in mitral stenosis. *Heart*. 2017 Dec;**103**(23):1891-8. PubMed PMID: 28780580. Epub 2017/08/07. eng.
28. Choi EY, Shim J, Kim SA, Shim CY, Yoon SJ, Kang SM, 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*. 2007 Nov;**71**(11):1721-7. PubMed PMID: 17965491. Epub 2007/10/30. eng.
29. Mahfouz RA, Elawady W, Hossein E, Yosri A. Impact of atrioventricular compliance on clinical outcome of patients undergoing successful percutaneous balloon mitral valvuloplasty. *Echocardiography*. 2013 Nov;**30**(10):1187-93. PubMed PMID: 23742164.
30. Castro ML, Barbosa MM, Barbosa JA, de Almeida FR, de Magalhaes Esteves WA, Tan TC, et al. Value of right ventricular strain in predicting functional capacity in patients with mitral stenosis. *International journal of cardiology*. 2013 Oct 3;**168**(3):2927-30. PubMed PMID: 23651817. Epub 2013/05/09. eng.
31. de Almeida FR, Alencar MCN, de Souza AC, de Magalhães Esteves WA, Cunha TdOM, Barbosa MM, et al. Ventilatory inefficiency in patients with rheumatic mitral stenosis. *International journal of cardiology*.**193**:36-8.

Tables

Table 1: Baseline clinical and echocardiographic characteristics of the study population

Variables*	Value	
Age (years)	44.9 ± 10.6	
Female gender (n/%)	121 (93)	
NYHA functional class	I	40 (31)
	II	64 (49)
	III	26 (20)
Embolic events (n/%)	17 (13)	
Atrial fibrillation (n/%)	28 (22)	
Previous intervention	Percutaneous	66 (51)
	Surgical	27 (21)
Echocardiographic variables		
LVEDd (mm)	45.1 ± 4.8	
LVEDs (mm)	28.8 ± 4.2	
LVEF (%)	63.3 ± 5.5	
MVA (cm ²)	1.41 ± 0.39	
Net atrioventricular compliance (mL/mmHg)	5.42 ± 1.52	
LA diameter (mm)	48.3 ± 6.7	
Indexed LA volume (ml/m ²)	57.4 ± 18.6	
RV FAC (%)	38.9 ± 9.3	
Peak systolic velocity at the tricuspid annulus (cm/s)	12.3 ± 2.9	
Tricuspid annular motion (mm)	18.9 ± 3.5	
Pulmonary vascular resistance (Wood units)	1.9 ± 0.6	

*Data are expressed as the mean value ± SD or absolute number and percentage.

LA left atrial; LVEDd = left ventricular end diameter diastolic; LVEDs = left ventricular end diameter systolic; LVEF = left ventricular ejection fraction; MVA = mitral valve area; NYHA = New York Heart Association; RV FAC = right ventricular fractional area change.

Table 2: Clinical and echocardiographic parameters assessed at rest and at peak exercise in the overall population with mitral stenosis

Variable*	Rest	Peak exercise	p Value
Heart rate (bpm)	73.2 ± 12.9	118.2 ± 23.8	<0.001
Systolic blood pressure (mmHg)	120.1 ± 14.5	142.4 ± 17.9	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	77.9 ± 8.4	85.5 ± 9.9	<0.001
Peak gradient (mmHg)	15.8 ± 5.9	31.9 ± 10.7	<0.001
Mean gradient (mmHg)	7.7 ± 3.7	19.2 ± 7.5	<0.001
SPAP (mmHg)	38.3 ± 13.4	64.8 ± 20.7	<0.001

* Data are expressed as the mean value ± SD

Table 3: Univariable regression analysis of the individual parameters associated with pulmonary pressure response to exercise in overall patient population with mitral stenosis

Variable	R ²	P value
At rest		
Mitral valve area (cm ²)	0.228	<0.001
Peak gradient (mmHg)	0.267	<0.001
Mean gradient (mmHg)	0.316	<0.001
Left atrial diameter (mm)	0.061	0.009
Left atrial volume index (mL/m ²)	0.066	0.007
RV myocardial performance index	0.052	0.021
RV FAC (%)	0.084	0.004
Tricuspid annular motion (mm)	0.038	0.046
C _n (mL/mmHg)	0.118	0.001
Pulmonary vascular resistance (Wood units)	0.094	0.002
Peak exercise		
Peak gradient (mmHg)	0.324	<0.001
Mean gradient (mmHg)	0.366	<0.001
Heart rate (bpm)	0.106	0.001
Delta of the variables*		
Peak gradient (mmHg)	0.107	0.001
Mean gradient (mmHg)	0.167	<0.001
Heart rate (bpm)	0.094	0.001

*(At exercise - rest)

C_n = Net atrioventricular compliance; RV FAC = Right ventricular fractional area change

Table 4: Predictors of pulmonary artery pressure at exercise in mitral stenosis by multiple regression analysis

Variable	Beta-Coefficients	p Value	R ²	Adjusted R ²
Mean gradient during exercise (mmHg)	0.028	<0.001		
Left atrial volume index (mL/m ²)	0.006	0.001		
RV FAC (%)	0.007	0.026	0.552	0.527
Net atrioventricular compliance (C _n)	0.049	0.027		
Delta of heart rate (bpm)*	0.004	0.030		

* Heart rate at exercise - rest

Right ventricular FAC = right ventricular fractional area change

Table 5. Predictors of adverse outcome in the overall patient population with MS

Variable	Univariable Analysis		Multivariable Analysis	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
NYHA functional class	2.131 (1.418-3.203)	<0001	2.459 (1.509-4.006)	<0.001
Mitral valve area (cm ²)	0.143 (0.063-0.323)	<0.001	9.332 (0.604-148.914)	0.252
Peak gradient (mmHg)	1.111 (1.068-1.156)	<0.001
Mean gradient (mmHg)	1.233 (1.162-1.308)	<0.001
SPAP (mmHg)	1.035 (1.019-1.052)	<0.001
C _n (mL/mmHg)	0.752 (0.624-0.905)	0.003	1.787 (1.147-2.786)	0.010
Mitral valve area and C _n *	0.681 (0.539 -0.858)	0.001
Peak exercise				
Exercise duration (min)	0.887 (0.809-0.972)	0.011
Maximal workload (watts)	0.984 (0.972-0.997)	0.012
VO _{2peak} (ml·kg·min)	0.920 (0.850-0.973)	0.003
Peak gradient (mmHg)	1.038 (1.014-1.062)	0.002
Mean gradient (mmHg)	1.069 (1.032-1.108)	<0.001
SPAP (mmHg)	1.027 (1.016-1.039)	<0.001	1.025 (1.010-1.040)	0.001

*: Interaction between MV area by planimetry and C_n.

†C_n = Net atrioventricular compliance HR = hazard ratio; LAV= left atrial volume; MV= mitral valve; SPAP = systolic pulmonary artery pressure

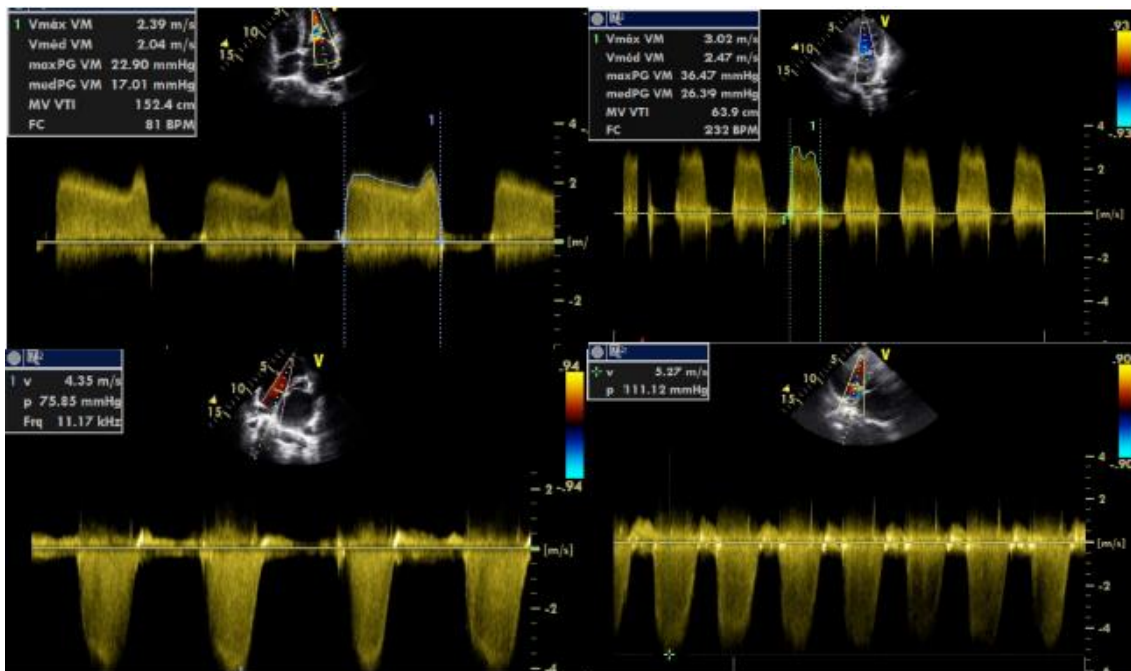
Figure legend

Figure 1: Exercise echocardiography of a patient at baseline (on the left) showing an increase in transmitral pressure gradients and tricuspid regurgitant jet peak velocity at exercise peak (on the right).

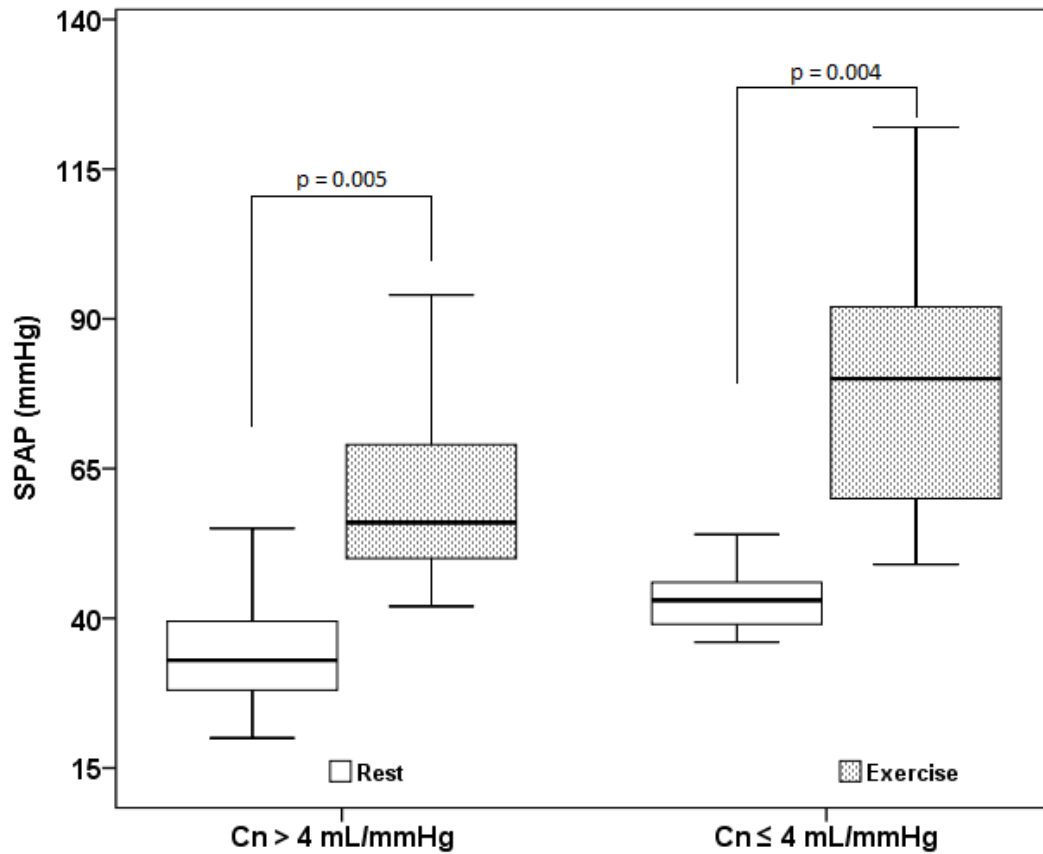


Figure 2: Systolic pulmonary artery pressure (SPAP) at rest and exercise peak in patients with net atrioventricular compliance (C_n) ≤ 4 compared to patients with $C_n > 4$ mL/mmHg. The patients with low C_n had higher SPAP at rest and also had an excessive elevation of SPAP during exercise.

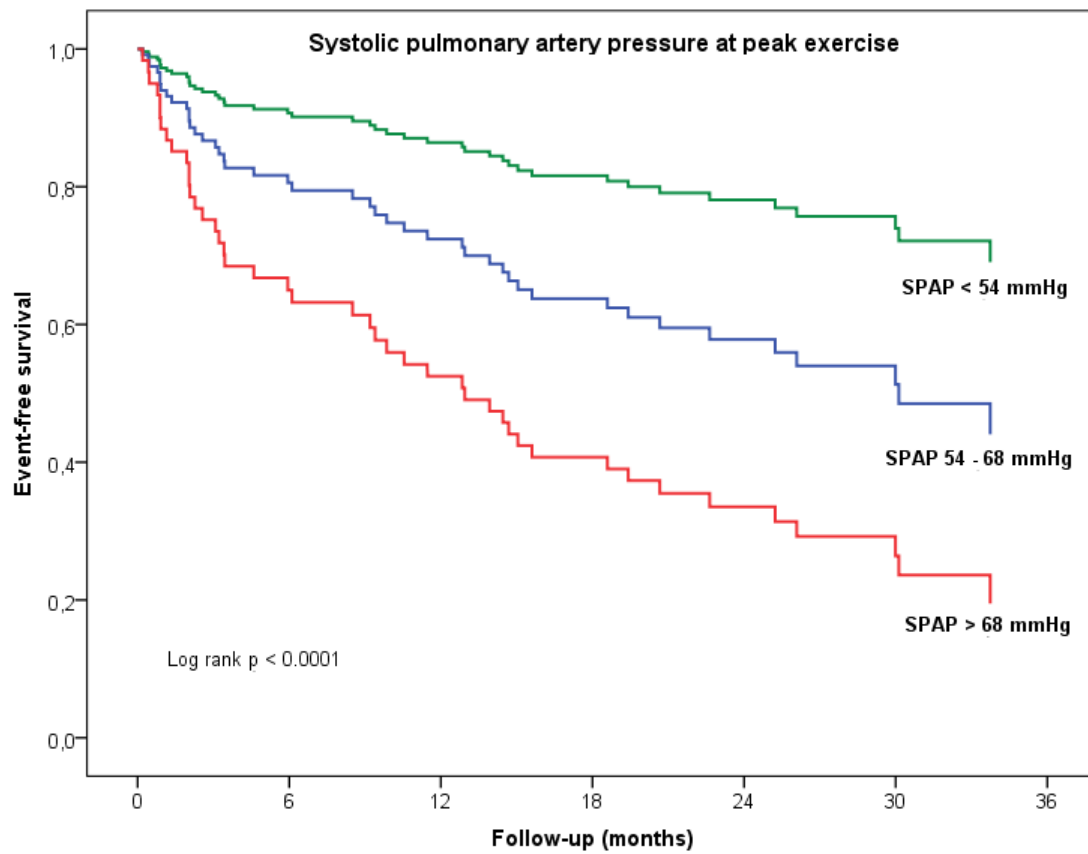


Figure 3: Kaplan-Meier analysis of event-free survival according to tertiles of systolic pulmonary pressure at peak exercise in patients with rheumatic mitral stenosis.

6- CONCLUSÕES

- A pressão arterial pulmonar ao esforço foi um forte preditor de eventos adversos em pacientes com estenose mitral reumática.
- O gradiente médio no pico do exercício, a complacência átrio-ventricular, o volume do AE e a função do VD, avaliada através da fração de mudança de área, foram determinantes da pressão arterial pulmonar no pico do esforço físico.
- Considerando-se o valor de 4 ml/mmHg como o limite de referência, os pacientes com complacência átrio-ventricular reduzida apresentaram maior PSAP em repouso e elevaram mais os níveis de PSAP durante o exercício, em relação aos pacientes com complacência átrio-ventricular normal.
- O ecocardiograma de esforço foi bem tolerado, apresentando 2 complicações maiores (edema agudo de pulmão), indicando que o exame deva ser feito por equipe bem treinada e em ambiente com infra-estrutura adequada, para atender eventuais complicações decorrentes do exame.

7- CONSIDERAÇÕES FINAIS

O ecocardiograma de esforço realmente traz informações importantes para tomada de decisão clínica nos casos mais complexos de EM. A análise de todos parâmetros conjuntamente é necessária para definir melhor a repercussão hemodinâmica e gravidade da lesão.

No contexto da EM, o ecocardiograma de esforço é um exame seguro, de fácil execução, que não utiliza droga, acesso venoso, sendo isento dos efeitos colaterais desagradáveis frequentes com uso de dobutamina.

A habilidade e o hábito de pedalar influenciam muito na adaptação e tolerância ao exercício, alguns pacientes que estavam acostumados ao uso da bicicleta no seu dia-a-dia, conseguiram atingir cargas maiores, mesmo apresentando estenoses graves e sintomáticas. O brasileiro por não estar habituado a pedalar como atividade física de lazer ou meio de transporte, apresenta maior dificuldade de adaptação à bicicleta.

Sabemos que o comportamento da PSAP durante todo exercício traz informações relevantes sobre repercussão da EM, entretanto, com nosso estudo, demonstramos que o valor da PSAP medida no pico de esforço é preditor forte de eventos adversos no contexto da EM reumática.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ 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. ISSN 0735-1097 (Print)

0735-1097 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15013120> >.
- ² LANCELLOTTI, P. et al. The Clinical Use of Stress Echocardiography in Non-Ischaemic Heart Disease: Recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 30, n. 2, p. 101-138, Feb 2017. ISSN 1097-6795 (Electronic)

0894-7317 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28164802> >.
- ³ 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. ISSN 0002-9149 (Print)

0002-9149 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8916493> >.
- ⁴ 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. ISSN 1097-6795 (Electronic)

0894-7317 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21324641> >.
- ⁵ 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. ISSN 0894-7317 (Print)

0894-7317 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1622612> >.
- ⁶ 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. ISSN 1097-6795 (Electronic)

0894-7317 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17570635> >.
- ⁷ 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. ISSN 1097-6795 (Electronic)

0894-7317 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20434881> >.
- ⁸ 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. ISSN 1524-4539 (Electronic)

0009-7322 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24589853> >.

- ⁹ 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. ISSN 1524-4539 (Electronic)

0009-7322 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18820172> >.

- ¹⁰ SBC. Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias - Abordagem das lesões anatomicamente importantes. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 6, p. 1-27, 2017.

- ¹¹ **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**

- ¹² 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. ISSN 0891-3668 (Print)

0891-3668 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1945592> >.

- ¹³ ENIO LEÃO, E. J. D. C., JOAQUIM ANTONIO CESAR MOTA, MARCOS BORATO. *Pediatria ambulatorial*. In: (Ed.). 4.ed. Belo Horizonte/ MG: Coopmed, 2005.

- ¹⁴ MARIJON, E. et al. Rheumatic heart disease. **Lancet**, v. 379, n. 9819, p. 953-64, Mar 10 2012. ISSN 1474-547X (Electronic)

0140-6736 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22405798> >.

- ¹⁵ WATKINS, D. A. et al. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990-2015. **N Engl J Med**, v. 377, n. 8, p. 713-722, Aug 24 2017. ISSN 1533-4406 (Electronic)

0028-4793 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28834488> >.

- ¹⁶ 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. ISSN 0019-6061 (Print)

0019-6061 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18695275> >.

- ¹⁷ 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. ISSN 1468-201X (Electronic)
1355-6037 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16020588> >.
- ¹⁸ Diretrizes brasileiras para o diagnóstico, tratamento e prevenção da febre reumática. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 93, p. 3-18, 2009. ISSN 0066-782X. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2009002100001&nrm=iso >.
- ¹⁹ GRAY, C.; BROWN, A.; THOMSON, N. Review of cardiovascular health among Indigenous Australians. <http://www.healthinfonet.ecu.edu.au/uploads/docs/cvd-review-2012.pdf>, 2012.
- ²⁰ PARNABY, M. G.; CARAPETIS, J. R. Rheumatic fever in indigenous Australian children. **J Paediatr Child Health**, v. 46, n. 9, p. 527-33, Sep 2010. ISSN 1440-1754 (Electronic)
1034-4810 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20854325> >.
- ²¹ CANNON, J. et al. Rheumatic Heart Disease Severity, Progression and Outcomes: A Multi-State Model. **J Am Heart Assoc**, v. 6, n. 3, Mar 2 2017. ISSN 2047-9980 (Electronic)
2047-9980 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28255075> >.
- ²² 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. ISSN 1678-4170 (Electronic)
0066-782X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22286365> >.
- ²³ NASCIMENTO, B. R. et al. Echocardiographic prevalence of rheumatic heart disease in Brazilian schoolchildren: Data from the PROVAV study. **Int J Cardiol**, v. 219, p. 439-45, Sep 15 2016. ISSN 1874-1754 (Electronic)
0167-5273 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27372607> >.
- ²⁴ 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. ISSN 0146-2806 (Print)
0146-2806 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17976510> >.
- ²⁵ WOOD, P. An appreciation of mitral stenosis. I. Clinical features. **Br Med J**, v. 1, n. 4870, p. 1051-63; contd, May 8 1954. ISSN 0007-1447 (Print)
0007-1447 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13149899> >.

- ²⁶ 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. ISSN 0007-0769 (Print)
0007-0769 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14481743> >.
- ²⁷ SELZER, A.; COHN, K. E. Natural history of mitral stenosis: a review. **Circulation**, v. 45, n. 4, p. 878-90, Apr 1972. ISSN 0009-7322 (Print)
0009-7322 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4552598> >.
- ²⁸ CHANDRASHEKHAR, Y.; WESTABY, S.; NARULA, J. Mitral stenosis. **Lancet**, v. 374, n. 9697, p. 1271-83, Oct 10 2009. ISSN 1474-547X (Electronic)
0140-6736 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19747723> >.
- ²⁹ 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. ISSN 0195-668X (Print)
0195-668X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1936029> >.
- ³⁰ SIKA-PAOTONU, D. et al. Streptococcus pyogenes : Basic Biology to Clinical Manifestations. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425394/>, 2017.
- ³¹ 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. ISSN 1097-6795 (Electronic)
0894-7317 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19130998> >.
- ³² BAUMGARTNER, H. et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. **Eur Heart J**, v. 38, n. 36, p. 2739-2791, Sep 21 2017. ISSN 1522-9645 (Electronic)
0195-668X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28886619> >.
- ³³ 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. ISSN 0002-8703 (Print)
0002-8703 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8554025> >.
- ³⁴ 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. ISSN 1535-4989 (Electronic)
1044-1549 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008280> >.

- ³⁵ 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. ISSN 2047-2412 (Electronic). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22143399> >.
- ³⁶ 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. ISSN 0002-9149 (Print)
- 0002-9149 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15081460> >.
- ³⁷ 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. ISSN 0009-7322 (Print)
- 0009-7322 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3168200> >.
- ³⁸ 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. ISSN 0007-0769 (Print)
- 0007-0769 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1111561> >.
- ³⁹ MAGNE, J. et al. Pulmonary hypertension in valvular disease: a comprehensive review on pathophysiology to therapy from the HAVEC Group. **JACC Cardiovasc Imaging**, v. 8, n. 1, p. 83-99, Jan 2015. ISSN 1876-7591 (Electronic)
- 1876-7591 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25592699> >.
- ⁴⁰ KUSUNOSE, K. et al. Prognostic significance of exercise-induced right ventricular dysfunction in asymptomatic degenerative mitral regurgitation. **Circ Cardiovasc Imaging**, v. 6, n. 2, p. 167-76, Mar 1 2013. ISSN 1942-0080 (Electronic)
- 1941-9651 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23357242> >.
- ⁴¹ 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. ISSN 1942-0080 (Electronic)
- 1941-9651 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24097419> >.
- ⁴² NUNES, M. C. P. et al. Net atrioventricular compliance is an independent predictor of cardiovascular death in mitral stenosis. **Heart**, v. 103, n. 23, p. 1891-1898, Dec 2017. ISSN 1468-201X (Electronic)
- 1355-6037 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28780580> >.

⁴³ KIM, K. H. et al. Left atrial remodelling in patients with successful percutaneous mitral valvuloplasty: determinants and impact on long-term clinical outcome. **Heart**, v. 96, n. 13, p. 1050-5, Jul 2010. ISSN 1468-201X (Electronic)

1355-6037 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20483902> >.

⁴⁴ 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. ISSN 1876-7591 (Electronic). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24831206> >.

⁴⁵ IUNG, B. et al. Late results of percutaneous mitral commissurotomy in a series of 1024 patients. Analysis of late clinical deterioration: frequency, anatomic findings, and predictive factors. **Circulation**, v. 99, n. 25, p. 3272-8, Jun 29 1999. ISSN 1524-4539 (Electronic)

0009-7322 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10385502> >.

⁴⁶ PAVLIDES, G. S. et al. Predictors of long-term event-free survival after percutaneous balloon mitral valvuloplasty. **Am J Cardiol**, v. 79, n. 10, p. 1370-4, May 15 1997. ISSN 0002-9149 (Print)

0002-9149 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9165160> >.

⁴⁷ 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. ISSN 1558-3597 (Electronic)

0735-1097 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24603191> >.

⁴⁸ LANCELLOTTI, P. et al. Stress echocardiography in patients with native valvular heart disease. **Heart**, v. 104, n. 10, p. 807-813, May 2018. ISSN 1468-201X (Electronic)

1355-6037 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29217633> >.

⁴⁹ TOLLE, J. J. et al. Exercise-induced pulmonary arterial hypertension. **Circulation**, v. 118, n. 21, p. 2183-9, Nov 18 2008. ISSN 1524-4539 (Electronic)

0009-7322 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18981305> >.

⁵⁰ LEWIS, G. D. et al. Pulmonary vascular response patterns during exercise in left ventricular systolic dysfunction predict exercise capacity and outcomes. **Circ Heart Fail**, v. 4, n. 3, p. 276-85, May 2011. ISSN 1941-3297 (Electronic)

1941-3289 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21292991> >.

⁵¹ MAHJOUR, H. et al. Effects of age on pulmonary artery systolic pressure at rest and during exercise in normal adults. **Eur J Echocardiogr**, v. 10, n. 5, p. 635-40, Jul 2009. ISSN 1532-2114 (Electronic)

1532-2114 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19342386> >.

⁵² OTTO, C. M. The Practice of Clinical Echocardiography. In: 4.ED (Ed.). Philadelphia: Elsevier, 2012. cap. 15,

⁵³ 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. ISSN 1558-3597 (Electronic)

0735-1097 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19958961> >.

⁵⁴ 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. ISSN 0009-7322 (Print)

0009-7322 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2297847> >.

⁵⁵ 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. ISSN 0735-1097 (Print)

0735-1097 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2033184> >.

⁵⁶ 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. ISSN 0167-5273 (Print)

0167-5273 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7960267> >.

⁵⁷ 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. ISSN 1524-4539 (Electronic)

0009-7322 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11067792> >.

⁵⁸ 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. ISSN 1540-8175 (Electronic)

0742-2822 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20738368> >.

⁵⁹ JANSEN, R. et al. The role of exercise echocardiography in the management of mitral valve disease. **Neth Heart J**, Aug 20 2013. ISSN 1568-5888 (Print)

1568-5888 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23959848> >.

⁶⁰ LAUFER-PERL, M. et al. Mechanisms of Effort Intolerance in Patients With Rheumatic Mitral Stenosis: Combined Echocardiography and Cardiopulmonary Stress Protocol. **JACC Cardiovasc Imaging**, v. 10, n. 6, p. 622-633, Jun 2017. ISSN 1876-7591 (Electronic)

1876-7591 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27865723> >.

⁶¹ SAGAR, K. B. et al. Role of exercise Doppler echocardiography in isolated mitral stenosis. **Chest**, v. 92, n. 1, p. 27-30, Jul 1987. ISSN 0012-3692 (Print)

0012-3692 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3595246> >.

⁶² 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. ISSN 0195-668X (Print)

0195-668X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2792115> >.

⁶³ 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. ISSN 0735-1097 (Print)

0735-1097 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3309007> >.

⁶⁴ 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. ISSN 0002-9149 (Print)

0002-9149 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9388122> >.

⁶⁵ 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. ISSN 0966-8519 (Print)

0966-8519 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12918851> >.

⁶⁶ 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. ISSN 0026-4725 (Print)

0026-4725 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17534250> >.

⁶⁷ 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. ISSN 1540-8175 (Electronic)

0742-2822 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24125070> >.

- ⁶⁸ 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. ISSN 1097-6795 (Electronic)

0894-7317 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620859> >.

- ⁶⁹ 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. ISSN 1097-6795 (Electronic)

0894-7317 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559473> >.

- ⁷⁰ BORG, G. A. Psychophysical bases of perceived exertion. **Med Sci Sports Exerc**, v. 14, n. 5, p. 377-81, 1982. ISSN 0195-9131 (Print)

0195-9131 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7154893> >.

ANEXO A

APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA/UFMG

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 UFMG. 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 S1 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 da 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.

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

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 ²):
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
Hemoptise	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 ()	
Electrocardiograma			
Ritmo	1 – sinusal ()	2- fibrilação atrial ()	3- outro ritmo ()
Outros exames			
Cateterismo cardíaco	1 – não ()	2- sim ()	

Ecocardiograma em repouso

FOP () não () sim		VCI (mm)	
AO (mm)		AVM: PHT (cm ²)	
AE (mm)		Rampa onda E (cm/s ²)	
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 ²)	
Planimetria área VM (cm ²)		FEVE: Simpson (%)	
TVI fluxo pulmonar (cm)		Área fracionada VD –diástole- (cm ²)	
Índice Tei VD: A B		Área fracionada VD –sístole- (cm ²)	
IT velocidade de pico (m/s)		Área AD (cm ²)	
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 ²)
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: