

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București
Facultatea de Medicină

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**EVALUAREA REMODELĂRII CARDIACE ȘI
STRATIFICAREA RISCULUI LA PACIENȚII CU
STENOZĂ MITRALĂ NON-SEVERĂ
-APORTUL DATELOR DE EFORT-**

Conducător științific

Prof. Univ. Dr. Carmen Ginghină

Doctorand

Bianca Elena Moise

București

2018

CUPRINS

I. PARTEA GENERALĂ

INTRODUCERE	1
I.1.EPIDEMIOLOGIE.....	2
I.2.FIZIOPATOLOGIE ȘI PREZENTARE CLINICĂ	2
I.3.EXPLORĂRI PARACLINICE.....	3
I.3.1. ECOCARDIOGRAFIA STANDARD.....	3
I.3.1.1. VALVA MITRALĂ.....	3
I.3.1.2. IMPACTUL ASUPRA ATRIULUI STÂNG	12
I.3.1.3. IMPACTUL ASUPRA ATRIULUI DREPT	19
I.3.1.4. IMPACTUL ASUPRA VENTRICULULUI DREPT	22
I.3.1.5. IMPACTUL ASUPRA CIRCULAȚIEI PULMONARE	30
I.3.1.6. VALVULOPATII COMBINATE	36
I.3.2. ECOCARDIOGRAFIA DE EFORT	37
I.3.3. SPECKLE TRACKING	40
I.3.4. DATE DE LABORATOR	41
I.4. PROGNOSTIC	42
I.5. TRATAMENT	44

II. PARTEA SPECIALĂ

II.1. PREMISE. IPOTEZE DE LUCRU.....	53
II.2.OBIECTIVE.....	55
II.3.METODE	56
II.4.REZULTATE	71
II.4.1. DATE GENERALE ALE LOTULUI DE STUDIU.....	71
II.4.2. ANALIZA IMPACTULUI STENOZEI MITRALE ASUPRA ATRIULUI STÂNG	72
II.4.3. ANALIZA IMPACTULUI STENOZEI MITRALE ASUPRA ATRIULUI DREPT	79
II.4.4.ANALIZA IMPACTULUI STENOZEI MITRALE ASUPRA VENTRICULULUI DREPT.....	84
II.4.5.ANALIZA IMPACTULUI STENOZEI MITRALE ASUPRA CIRCULAȚIEI PULMONARE	89
II.4.6. PEPTIDUL NATRIURETIC DE TIP B.....	92
II.4.7. EVALUAREA ÎN CONDIȚII DE EFORT	93

II.4.7.1 ANALIZA PARAMETRILOR DERIVAȚI DIN EVALUAREA DE EFORT	93
<i>a. Caracteristici generale</i>	93
<i>b. Simptome</i>	100
<i>c. Parametrii ecocardiografici măsurați în timpul efortului</i>	100
<i>d. BNP de efort</i>	115
II.4.7.2 ANALIZA COMPARATIVĂ A PARAMETRILOR DE EFORT	118
<i>Comparație între parametrii de repaus și cei de efort</i>	118
<i>Comparația parametrilor de efort în funcție de severitatea stenozei</i>	121
<i>Comparația parametrilor de efort la pacienții în ritm sinusal și la cei în fibrilație atrială</i>	122
II.4.7.3 TESTUL DE EFORT PATOLOGIC	123
II.4.8. PROGNOSTIC	127
<i>Analiza capacității de prognostic a parametrilor de repaus</i>	130
<i>Analiza capacității de prognostic a parametrilor de efort</i>	134
<i>Analiza capacității de prognostic a testului de efort patologic</i>	141
<i>Analiza variației între repaus și efort în funcție de prezența evenimentelor cardiovasculare</i>	142
<i>Identificarea predictorilor evenimentelor cardiovasculare</i>	148
<i>Identificarea predictorilor agravării clinice</i>	160
<i>Identificarea predictorilor operației</i>	165
<i>Identificarea predictorilor fibrilației atriale</i>	167
II.5.DISCUȚII	171
II.6. LIMITE ALE STUDIULUI	189
II.7. CONCLUZII	190
BIBLIOGRAFIE	192
ANEXE	209

INTRODUCERE

Cu toate că stenoza mitrală a fost considerată "deschizătoare de drumuri" în cadrul afecțiunilor valvulare (1), fiind prima descrisă în urmă cu peste 300 de ani (2), prima caracterizată ecocardiografic (3), prima valvulopatie tratată chirurgical (4) și prima care a beneficiat de terapie intervențională (5), continuă să ridice semne de întrebare.

Deși prevalența sa a diminuat considerabil în țările din Europa datorită scăderii semnificative a cazurilor de reumatism articular în era antibiotică, în țările cu statut socio-economic precar reprezintă în continuare o patologie frecventă (6). În plus, migrația populațională din țările în curs de dezvoltare, în Europa și Statele Unite favorizează apariția de noi cazuri (7), (8). O dovadă a acestui fapt o constituie actualul studiu, cu un număr mai mare de pacienți înrolați în centrul belgian, majoritatea de proveniență nord-africană și încadrați într-o categorie de vârstă inferioară, comparativ cu pacienții înrolați în centrul din România.

Dificultatea stratificării riscului și a stabilirii indicației de intervenție la pacienții cu stenoză mitrală non-severă, cu grade similare de afectare pe criterii anatomice, dar cu mari variații din punctul de vedere al tabloului clinic, variabilitatea progresiei bolii, precum și impactul diferit asupra cavitațiilor cordului și circulației pulmonare au dus la necesarul identificării unor noi parametri care să caracterizeze mai bine statusul funcțional, să permită încadrarea pacientului într-o categorie de risc și să ghideze decizia terapeutică la această categorie de pacienți.

Actuala teză de doctorat își propune să analizeze pe de o parte gradul remodelării cardiace la pacienții cu stenoză mitrală non-severă (arie $> 1\text{cm}^2$), iar pe de altă parte încearcă să identifice parametri derivați din ecocardiografia de repaus și în special din cea de efort, cu posibil impact prognostic, care să permită o mai bună stratificare a riscului la această categorie de pacienți.

PREMISE

Stenoza mitrală reprezintă o afecțiune cu o progresie insidioasă, pentru o lungă perioadă de timp dar, din momentul instalării simptomatologiei, evoluția devine mai rapidă, impunând evaluarea necesarului intervenției. Decizia de înlăturare a obstacolului valvular este stabilită, conform recomandărilor din ghiduri, în funcție de severitatea leziunii și de prezența simptomatologiei (9). Dacă în cazul pacienților cu leziune semnificativă hemodinamic, simptomatici, indicația de intervenție este certă, și la fel cea de urmărire a pacienților cu forme ușoare, în cazul celor cu forme moderate (cu arie valvulară între $1-1,5\text{cm}^2$), care sunt

asimptomatici, recomandările de tratament nu mai sunt la fel de clare, în special dacă asociază caracteristici clinice și anatomice nefavorabile comisurotomiei mitrale percutane. În ceea ce privește recomandarea de reevaluare clinică și ecocardiografică, aceasta este stabilită pentru pacienții cu stenoză moderată, asimptomatici, la intervale de 2-3 ani (9).

Pe de altă parte, în secțiunea cu comentarii generale a aceluiași ghid, unde este descris modul de evaluare al pacienților cu valvulopatii, unul dintre punctele esențiale care trebuie abordate - pe lângă stabilirea severității leziunii și a statusului simptomatic - este evaluarea semnelor de prognostic nefavorabil, în cazul amânării intervenției, la pacientul asimptomatic (9).

Luând în considerare aceste date, stratificarea riscului și stabilirea deciziei de intervenție la pacienții cu stenoză mitrală moderată, asimptomatici poate constitui o provocare, impunând o evaluare complexă.

Având în vedere faptul că în condiții de repaus intervin o serie de mecanisme adaptative – ajustarea frecvenței cardiace, a debitului cardiac, creșterea rezistenței vasculare pulmonare pentru a proteja plămâni – există posibilitatea, ca în anumite cazuri, simptomele să fie absente în condiții de repaus (10). Efortul, prin modificările hemodinamice pe care le induce, generează perturbarea acestor mecanisme compensatorii (în cazul în care ele se află într-un echilibru precar), favorizând apariția simptomelor, pe de o parte, iar pe de altă parte, în anumite situații, generează răspunsuri disproporționate față de severitatea leziunii valvulare, sugestive pentru un stadiu mai avansat al afecțiunii decât cel în care este încadrată, după evaluarea făcută în repaus, pacienții respectivi având un risc mai mare de degradare hemodinamică, într-un interval mai scurt de timp (11). În acest context, evaluarea în condiții de efort pare pe deplin justificată. Deși importanța evaluării hemodinamice - în condiții de efort - la pacienții cu stenoză mitrală a fost recunoscută cu mult timp în urmă, când Gorlin a efectuat primele măsurători la pacienți supuși cateterismului (12), iar dezvoltarea ecocardiografiei de efort permite, în prezent, obținerea unor informații similare, dar într-o manieră neinvazivă (13), există puține studii privind rolul său prognostic în această valvulopatie, spre deosebire de cele provenite de la pacienți cu stenoză aortică sau regurgitare mitrală (14).

IPOTEZE DE LUCRU

Pe baza datelor mai sus menționate am emis ipoteza conform căreia există pacienți asimptomatici, sau cu simptome echivoce, cu stenoză mitrală care nu este severă (aria > 1 cm²) și

care nu întrunesc criteriile necesare pentru intervenție - în special dacă nu se pretează pentru terapia intervențională - care asociază un risc crescut de evenimente adverse. Aceștia ar putea beneficia de monitorizare la intervale mai scurte de timp și posibil, de terapie de corecție mai devreme decât este statuat în prezent în ghiduri. Identificarea unor factori de prognostic nefavorabil ar ajuta la optimizarea selecției acestor pacienți. În acest context, evaluarea gradului de remodelare cardiacă și al agravării parametrilor hemodinamici la efort, precum și obiectivarea statusului clinic, ar putea fi importante în identificarea predictorilor de risc crescut, ecocardiografia de efort putând juca un rol semnificativ, pe lângă cea convențională.

OBIECTIVE

1.1. Evaluarea remodelării atriului stâng și a cavităților drepte la pacienții cu stenoză mitrală:

- Analiza comparativă a parametrilor de structură și funcție ai atriului stâng între subgrupe de pacienți cu grade diferite de severitate a stenozei și față de subiecți normali;
- Analiza comparativă a parametrilor de structură și funcție ai atriului drept între subgrupe de pacienți cu grade diferite de severitate a stenozei și față de subiecți normali;
- Analiza comparativă a parametrilor de structură și funcție ai ventriculului drept între subgrupe de pacienți cu grade diferite de severitate a stenozei și față de subiecți normali.

1.2. Evaluarea impactului stenozei mitrale asupra circulației pulmonare

1.3. Analiza datelor de laborator

1.4. Evaluarea parametrilor derivați din ecocardiografia de efort în stenoza mitrală:

- Analiza parametrilor clinici derivați din testarea de efort;
- Analiza parametrilor derivați din evaluarea valvei mitrale;
- Analiza parametrilor derivați din evaluarea circulației pulmonare;
- Analiza parametrilor derivați din evaluarea funcției ventriculare drepte;
- Testul de efort patologic;
- Analiza datelor de laborator.

1.5. Identificarea factorilor prognostici pentru obiectivul pre-specificat de apariție al evenimentelor cardiovasculare (agravare clinică, necesarul intervenției chirurgicale, deces de cauză cardiacă) la pacienți cu stenoză mitrală.

METODOLOGIA STUDIULUI

Studiul a fost de tip transversal și longitudinal, cu o perioadă de înrolare de doi ani și o perioadă de urmărire de 2 ani. Pacienții au fost evaluați anual, sau în momentul în care a apărut o modificare în statusul clinic. În cazul pacienților operați, evaluarea inițială a fost efectuată la 6 luni post-operator. Lotul de studiu a fost alcătuit din pacienți care au întrunit următoarele criterii: diagnosticul de stenoză mitrală și ventriculul stâng de dimensiuni normale, cu funcție sistolică în limite normale, evaluată prin fracția de ejeție. Printre criteriile de excludere s-au numărat: prezența stenozei mitrale strânse, cu aria valvulară $< 1\text{ cm}^2$, statusul simptomatic, asocierea unor valvulopatii severe ale cordului stâng, afectarea tricuspidiană reumatică, indiferent de severitatea acesteia, boală cardiacă ischemică cunoscută (antecedente documentate de infarct miocardic/sindrom coronarian acut sau proceduri de revascularizare, stenoze coronariene $\geq 50\%$ evidențiate angiografic), sau ischemia inductibilă la ecocardiografia de efort, oricare alte condiții care reprezintă contraindicații standard ale testării la efort, imaginea ecocardiografică suboptimală.

Dintre cei 51 de pacienți care au alcătuit lotul final de studiu, 21 au fost incluși în Clinica de Cardiologie a Institutului de Urgență pentru Boli Cardiovasculare "Prof. Dr. C. C. Iliescu" din București, iar restul de 30 au fost incluși în Departamentul de Cardiologie și Clinica Valvulară a Centre Hospitalier Universitaire de Liège -Sart Tilman, Belgia.

Studiul a inclus un grup control alcătuit din 20 de subiecți sănătoși, cu o distribuție similară a vârstei și a sexului cu cea a lotului de pacienți.

PROTOCOLUL DE ACHIZIȚIE

În momentul includerii, tuturor pacienților le-a fost aplicat un protocol standard constând în efectuarea anamnezei, a examenului obiectiv, a electrocardiogramei, precum și a ecocardiografiei de repaus și a celei de efort. Pacienților le-a fost recoltată o probă de sânge pentru dozarea BNP-ului, iar sublotului înrolat în cel de-al doilea centru le-a fost recoltată o a doua probă de sânge, din care s-a dozat peptidul natriuretic de tip B imediat post-efort (BNPef), în primele cinci minute după efectuarea ecocardiografiei de stres fizic. Pacienților care pe perioada urmăririi au primit indicație de intervenție chirurgicală le-a fost efectuat cateterismul cardiac și coronarografia.

Post-operator, pacienții au fost evaluați clinic și ecocardiografic.

Ecocardiografia de repaus

Pentru achiziționarea imaginilor au fost folosite ecocardiografe VIVID 7 și VIVID 9 (GE Healthcare Horten Norway) cu pacientul așezat în decubit lateral stâng. Imaginile au fost obținute în format digital și stocate pentru analiza offline (EchoPAC, GE Vingmed Ultrasound AS, Horten Norway). Fiecare pacient a fost supus unui examen ecocardiografic complet, cu achiziționarea imaginilor bidimensionale din toate secțiunile recomandate și efectuarea măsurătorilor standard la nivelul cavităților și vaselor mari, precum și interogarea Doppler color, continuu și pulsat la nivelul fiecărei valve pentru depistarea leziunilor valvulare și cuantificarea severității lor. Măsurătorile au fost efectuate conform recomandărilor ghidurilor în vigoare (9), (15), (16).

La pacienții aflați în ritm sinusal a fost făcută media măsurătorilor pe trei cicluri cardiace și pe cinci cicluri cardiace în cazul celor aflați în fibrilație atrială.

Speckle tracking

Deformarea miocardică la nivel atrial a fost evaluată folosind tehnica speckle tracking, cu softul disponibil pentru ventriculul stâng (EchoPAC) aplicat la nivelul atriilor și luând ca punct de referință unda P la pacienții aflați în ritm sinusal. Pentru analiză au fost folosite imaginile bidimensionale centrate pe atriul stâng, respectiv pe cel drept. Într-o primă etapă a fost trasată manual o linie de-a lungul endocardului, pentru ca apoi, softul să genereze în mod automat regiunea de interes (ROI). Dacă a fost necesar, aceasta a fost ajustată, pentru includerea optimă a miocardului atrial și pentru urmărirea cât mai precisă a conturilor, pe perioada întregului ciclu cardiac (17).

Au fost ajustate setările, cu un gain intermediar și frame-rate între 60 și 80 frame/sec (18), (19). Având în vedere că pereții atriali sunt foarte subțiri a fost diminuată la minim lățimea regiunii de interes (20).

Ecocardiografia de efort

Ecocardiografia de efort a fost efectuată pe o bicicletă ergometrică, în poziție semisupină, începând cu o sarcină de 25 W, care a fost crescută progresiv, la fiecare trei minute cu câte 25 W, dar a fost menținută constantă în cazul pacienților care au prezentat fatigabilitate. Imaginile ecocardiografice au fost achiziționate în repaus și la fiecare treaptă de efort, inclusiv la efort maximal, secvența fiind parasternal ax lung, apical două, trei și patru camere (21). Tensiunea arterială a fost măsurată în repaus și din trei în trei minute ulterior, iar monitorizarea electrocardiografică cu 12 derivații s-a realizat pe toată perioada testului. Testul a fost întrerupt la atingerea frecvenței țintă, calculată în funcție de vârsta pacientului, în momentul apariției

simptomelor severe (dispnee, angină, aritmii, sincopă), sau în cazul incapacității pacientului de a mai continua testul.

REZULTATE

Partea de rezultate a fost structurată în trei secțiuni: prima în care este evaluat gradul remodelării atriului stâng și al cavităților drepte, precum și impactul asupra circulației pulmonare la pacienții cu stenoză mitrală asimptomatici, cu arie $> 1\text{cm}^2$, a doua secțiune unde sunt analizați parametrii derivați din testarea la efort, iar în ultima parte s-a încercat identificarea factorilor care se asociază cu prognostic nefavorabil.

Caracteristicile generale ale lotului de studiu

Cei 51 de pacienți care au constituit lotul final de studiu au avut o vârstă medie de 58.98 ± 12.25 ani, 43 (82.35%) dintre aceștia fiind femei. În momentul includerii în studiu, 30 de pacienți (58,82%) au fost în ritm sinusal, iar restul în fibrilație atrială cu alură ventriculară controlată.

Aria valvulară mitrală determinată prin metoda planimetrică a avut o valoare medie de $1.39 \pm 0.33 \text{ cm}^2$, puțin mai mare comparativ cu valorile determinate prin metoda de înjumătățire a presiunii sau prin ecuația de continuitate.

În funcție de severitatea stenozei pacienții au fost împărțiți în două subloturi, cei cu stenoză semnificativă hemodinamic, cu arie $< 1,5\text{cm}^2$ și cei cu arie $\geq 1,5\text{cm}^2$.

Toți pacienții înrolați în studiu au fost evaluați prin ecocardiografie de efort. Durata medie a efortului a fost de $6,12 \pm 2,3$ minute, cu limite între 3,1 minute și 11 minute. Analizând corelațiile dintre durata testului de efort și datele clinice și ecocardiografice s-a observat că există o asociere invers proporțională între durata testului și presiunea arterială pulmonară sistolică ($p=0.018$, $r= -0.346$) și valoarea BNP-ului de efort ($p=0.027$, $r=-0.524$).

I.SEVERITATEA STENOZEI MITRALE

Parametrii ecocardiografici folosiți pentru cuantificarea severității stenozei mitrale au fost aria valvulară mitrală determinată atât prin planimetrie, prin timpul de înjumătățire al presiunii, cât și prin metoda volumetrică, gradientul mediu transmitral, precum și rezistența valvulară. Pacienții din actualul studiu au avut o arie valvulară mai mare de 1cm^2 , conform criteriilor de înrolare. În mod surprinzător, evaluarea comparativă a subloturilor de pacienți cu arie mai mare și respectiv mai mică de $1,5\text{cm}^2$ nu a evidențiat diferențe semnificative, nici din punctul de vedere al

dimensiunii și funcției cavitațiilor aflate în amonte de obstacolul valvular, și nici al parametrilor care evaluează circulația pulmonară, aceste date sugerând determinismul multifactorial al severității stenozei, nu numai din punct de vedere anatomic, ci mai ales funcțional. În schimb, gradientul mediu transmitral s-a corelat cu fracția de golire activă a atriului stâng ($p=0.024$, $r=-0.427$), cu presiunea arterială pulmonară sistolică ($p=0.001$, $r=0.444$) și cu dimensiunile ventriculare drepte.

Evaluarea severității stenozei mitrale în timpul efortului a fost realizată prin măsurarea gradientului mediu transmitral în diferite trepte de efort, pentru analiza statistică fiind luată în calcul valoarea obținută în timpul efortului maximal. Media determinărilor a fost de $18,99 \pm 8,6$ mmHg, limitele variind între 7 și 38mmHg.

Așa cum era de așteptat s-a demonstrat asocierea semnificativă a gradientului mediu transmitral de efort cu valoarea de repaus ($p < 0.0001$, $r=0.721$), precum și cu aria valvulară mitrală determinată atât prin timpul de înjumătățire a presiunii ($p=0.001$, $r=-0.474$), cât și prin metoda planimetrică ($p=0.007$, $r=-0.381$). Mai puternică decât asocierea cu aria valvulară mitrală s-a dovedit a fi cea dintre gradientul mediu transmitral măsurat în condiții de efort și rezistența valvulară mitrală ($p=0.016$, $r=0.596$), explicând, în parte, valorile diferite ale gradientului transmitral măsurat la efort la pacienți cu suprafețe valvulare similare, subliniind contribuția suplimentară a componentei dinamice, a fluxului, față de cea statică, a orificiului valvular, în conturarea tabloului clinic al pacienților cu stenoză mitrală.

Cu ajutorul analizei de regresie logistică multivariată au fost identificați ca predictorii independenți ai gradientului mediu transmitral măsurat la efort vârsta, rezistența valvulară mitrală, aria valvulară măsurată prin planimetrie și fracția de ejeție a ventriculului stâng, valoarea coeficientului de determinare multiplă R^2 a modelului propus fiind 0,67.

Rolul prognostic al parametrilor care evaluează valva mitrală

În mod neașteptat, analiza comparativă a pacienților care au prezentat evenimente cardiovasculare pe perioada de urmărire cu cei care s-au menținut stabili a evidențiat diferențe semnificative statistic pentru gradientul mediu transmitral măsurat în repaus ($p=0.024$), cât și la efort ($p=0.002$), dar fără ca această afirmație să fie valabilă în cazul ariei valvulare mitrale, indiferent de metoda prin care a fost determinată. Cu toate acestea, cunoscută fiind valoarea sa prognostică s-a încercat identificarea unei valori cut-off, situată în jurul valorii de $1,2\text{mm}^2$, care a prezentat o specificitate bună (93,3%), dar o sensibilitate foarte joasă (41,9%), sugerând că rolul

său predictiv este mai mic la această categorie de pacienți cu stenoză mitrală non-severă, comparativ cu situația bine-cunoscută și demonstrată de numeroase studii în cazul pacienților cu arie mitrală $< 1\text{cm}^2$ (22). În ceea ce privește agravarea clinică, s-a demonstrat asocierea cu aria valvulară mitrală, dar numai ca predictor univariat.

Atât gradientul mediu transmitral măsurat în repaus, cât și cel măsurat în condiții de efort au fost confirmați ca predictori ai evenimentelor cardiovasculare, în modele separate. Valoarea prag identificată în cazul valorii măsurate la efort a fost de 18,1mmHg, similară cu cea identificată de Reis în studiul său bazat pe ecocardiografie de stres cu dobutamină (23), dar mai mare decât valoare cut-off de 15mmHg propusă în ghidul precedent de management al valvulopatiilor ACC/AHA (24). Trebuie menționat că deși specificitatea a fost mai mică decât în cazul gradientului mediu măsurat atât la repaus cât și la efort, cea mai bună sensibilitate a fost observată în cazul variației între repaus și efort (ΔGmeTmi) pentru o valoare prag de 9,4mmHg.

De asemenea, gradientul mediu transmitral de efort a fost confirmat ca predictor independent al necesarului intervenției pe perioada de urmărire, confirmând astfel aportul evaluării în condiții de efort în stratificarea riscului pacienților cu stenoză mitrală non-severă.

II.EVALUAREA IMPACTULUI ASUPRA STRUCTURILOR AFLATE ÎN AMONTE DE STENOZA VALVULARĂ MITRALĂ

II.1.ATRIUL STÂNG

Având în vedere proximitatea atrului stâng față de sediul obstacolului valvular în stenoza mitrală este de așteptat ca modificările cele mai semnificative să survină la nivelul acestei cavități, fapt confirmat de actualul studiu care a evidențiat creșterea tuturor dimensiunilor, atât prin măsurătorile liniare, cât și prin cele volumetrice, diferențele fiind semnificative statistic față de lotul de normali. Nu a fost pusă în evidență asocierea dimensiunilor atriale stângi cu parametrii care cuantifică severitatea stenozei mitrale, nici în condiții de repaus și nici la efort, dilatarea survenind atât în lotul de pacienți cu arie valvulară mai mică de $1,5\text{cm}^2$, dar și la cei cu arie peste această valoare (LAarea $p=0.166$; LAvolMaxIndex $p=0.141$; LAvolMin $p=0,125$).

Adițional remodelării morfologice, au fost obiectivate anomalii de ordin funcțional. Astfel, funcția mecanică a fost afectată la nivelul tuturor fazelor sale, fapt dovedit atât prin metoda volumetrică, cât și prin speckle tracking, diferențele între pacienți și lotul martor fiind semnificative statistic (LAemptyingFraction $p=0.000$, LAPassive-emptyingFraction* $p=0.002$,

LAactive-emptyingFraction* $p=0.00009$, TGSA-LA $p=0.0003$, GSA-(LAstrain-peakS) * $p=0.04$, GSA+(LAstrain-peakD) * $p=0.001$. Deși au fost demonstrate asocieri între aria valvulară mitrală și parametrii de funcție mecanică (fracțiile de golire globală $p=0.011$, $r =0.369$; pasivă $p=0.003$, $r =0.670$ și activă $p=0.004$, $r =0.657$), nu au existat diferențe semnificative la analiza comparativă între subloturile de pacienți cu grade diferite de severitate (LAemptyingFraction $p=0.455$; LApassive-emptyingFraction $p=0.153$; LAactive-emptyingFraction $p=0.83$; TGSA-LA $p=0.45$; GSA+(LAstrain-peakS)* $p=0,66$; GSA-(LAstrain-peakD)* $p=0.69$), fapt care sugerează contribuția suplimentară, pe lângă severitatea stenozei, a altor factori, precum variațiile presiunii intraatriale, rezistența valvulară (25), sau complianța (26). Acest aspect a fost confirmat de corelațiile dintre rezistența valvulară mitrală și parametrii de strain longitudinal atrial, atât sistolic ($p=0.000$, $r=0.602$), diastolic ($p=0.004$, $r=-0.396$), cât și global ($p=0.000$, $r=-0.521$). De asemenea, a fost obiectivată variația invers proporțională între funcția mecanică și dimensiunile atriale.

Evaluarea atriului stâng la efort

Comportamentul atriului stâng la pacienții cu stenoză mitrală în condiții de efort demonstrează scăderea volumelor atriale, dar fără a atinge semnificația statistică comparativ cu valorile măsurate în repaus, sugerând afectarea rezervelor contractile ale acestei cavități, cel mai sever afectată fiind funcția de pompă, în condiții de efort, rolul său căpătând o importanță mai mare, în încercarea de a depăși barajul impus de obstacolul valvular. Funcția de pompă a atriului stâng, evaluată prin fracția de golire activă la pacienții în ritm sinusal este singura care se corelează negativ atât cu gradientul mediu transmitral măsurat la efort ($p=0.036$, $r=-0.40$), precum și cu simptomele apărute în timpul testului de efort ($p=0.043$, $r =-0.38$).

Toate modificările descrise se întâlnesc într-o formă mai avansată la pacienții în fibrilație atrială, independent de severitatea stenozei mitrale, diferențele între lotul de pacienți în ritm sinusal și cei în fibrilație atrială fiind semnificative statistic.

Evaluarea funcției secretorii a atriului stâng, prin dozarea peptidului natriuretic de tip B a demonstrat corelația pozitivă dintre nivelul seric al acestui biomarker și toate dimensiunile atriale, cu excepția volumului care precede unda P și în plus, asocierea invers proporțională cu funcția de rezervor și cea de pompă cuantificate prin speckle tracking (27) (tabel II.1), ultima corelație fiind validată și în patologia cardiacă non-valvulară (28). Aceste date confirmă afectarea funcției neuro-endocrine a atriului stâng.

Tabel II.1. Corelație între valoarea BNP și parametrii de dimensiune și funcție ai atriului stâng:

BNP	r	p
LAarea	0.408	0.006
LAareaIndex	0.396	0.008
LAvolMax	0.387	0.010
LAvolMaxIndex	0.388	0.010
LAvolMin	0.369	0.015
LAvolPreP *	0.027	0.894
LAemptyingFraction	-0.310	0.044
LAPassive-emptyFraction*	0.161	0.429
LAactive-emptyingFraction*	-0.279	0.168
GSA-(StrainLA-peakSglobal) *	-0.522	0.002
GSA+(StrainLA-peakDglobal) *	-0.253	0.148
TGSA (LA) *	-0.461	0.007

* măsurători făcute numai la pacienții în ritm sinusal

Rolul prognostic al atriului stâng

Actualul studiu confirmă rolul prognostic al atriului stâng, demonstrând că dilatarea sa evaluată volumetric prezice riscul apariției fibrilației atriale. Nu numai volumul maxim indexat identifică acest risc, ci și volumul minim și în special cel care precede contracția atrială, acest ultim parametru corelându-se și cu agravarea clinică, o valoare prag de 63ml stabilită cu ajutorul analizei curbei ROC asociindu-se cu o sensibilitate de 73,7% și o specificitate de 77% pentru identificarea pacienților care au dezvoltat fenomene de insuficiență cardiacă pe perioada urmăririi.

Pe lângă dimensiuni, și funcția atriului stâng are rol prognostic, fracția de golire globală fiind confirmată – alături de gradientul mediu transmitral – ca predictor independent al evenimentelor adverse cardiovasculare în modelul ce combină acești doi parametri de repaus, riscul de a prezenta astfel de evenimente fiind de 24 de ori mai mare la pacienții care au o scădere sub valoarea prag, identificată în cadrul acestui studiu la 20% , comparativ cu cei care o depășesc.

II.2. ATRIUL DREPT

Actualul studiu a demonstrat o creștere a tuturor dimensiunilor atriale drepte, care deși nu au avut aceeași magnitudine ca în cazul atriului stâng, au atins pragul semnificației statistice, comparativ cu lotul de subiecți normali, în cazul tuturor parametrilor, exceptând volumul care

precede contracția atrială , cele mai evidente diferențe înregistrându-se în cazul diametrului antero-superior (RAAd2 p< 0.0001) și al ariei atriale drepte indexate (RAareaIndex p < 0.0001).

Spre deosebire de atriul stâng, expus direct modificărilor presionale generate de valva mitrală stenozaată, la care se observă afectarea tuturor parametrilor funcției fazice, în cazul atriului drept, în fața căruia se interpune circulația pulmonară și ventriculul drept, afectarea funcției mecanice, deși existentă, așa cum reiese din modificarea tuturor parametrilor de strain longitudinal atrial (TGSA-RA p<0.0001; GSA-(RAStrain-peakS)* p=0.0003; GSA+(RAStrain-peakD)* p=0.0008) este mai degrabă subclinică , în acest stadiu de severitate al stenozei mitrale, dintre parametrii evaluați prin metoda volumetrică singurul în cazul căruia se înregistrează o diferență semnificativă, comparativ cu lotul control, fiind fracția de golire a atriului drept (RAemptyingFraction p= 0.0015).

Absența corelațiilor dintre severitatea stenozei mitrale și dimensiunile și funcția atriului drept incriminează alți factori responsabili de remodelarea atrială dreaptă, fapt confirmat în primul rând de asocierea cu dimensiunile ventriculului drept și cu parametrii care cuantifică funcția acestuia (tabel II.2).

Tabel II.2. Corelațiile dintre dimensiunile atriale drepte și dimensiunile ventriculului drept:

	RVd		InelTr		RVareaEd		RVareaEs	
	p	R	p	R	p	r	P	r
RAAd1	0.020	0.333	0.001	0.333	0.003	0.333	0.019	0.337
RAAd2	0.007	0.382	< 0.0001	0.710	< 0.0001	0.583	< 0.0001	0.566
RAarea	0.013	0.355	< 0.0001	0.647	< 0.0001	0.611	0.000	0.510
RAarea Index	0.014	0.351	< 0.0001	0.639	0.003	0.426	0.008	0.382
RAvol Max	0.026	0.318	< 0.0001	0.631	< 0.0001	0.583	0.001	0.455
Ravol MaxIndex	0.012	0.356	< 0.0001	0.676	0.001	0.469	0.009	0.375
RAvolMin	0.033	0.310	< 0.0001	0.588	0.000	0.514	0.004	0.420
RAvolPreP*	0.147	0.286	0.015	0.476	0.006	0.518	0.010	0.491

* măsurători făcute numai la pacienții în ritm sinusal

În plus, a fost pusă în evidență o corelație slabă, între aria (p=0.042, r=0.292) și volumul atrial maximal drept (p=0.045, r=0.288) și presiunea arterială pulmonară sistolică, precum și între toți parametrii care măsoară dimensiunea atrială dreaptă (exceptând volumul care precede contracția atrială) și rezistența vasculară pulmonară estimată ecocardiografic (RAAd1 p=0.008, r=0.414; RAAd2 p=0.028, r=0.328; RAarea p=0.011, r=0.398; RAareaIndex p=0.025, r=0.355;

RAvolMax p=0.012, r=0.397; RAvolMaxIndex p=0.019, r=0.370; RAvolMin p=0.08, r=0.417; RAtotal-emptyingFraction p=0.029, r=-0.347). Aceste date sugerează apariția remodelării atriale drepte, ca răspuns la expunerea cronică la suprasarcina de presiune generată de modificările vasculare pulmonare, cu impact asupra ventriculului drept.

Insuficiența tricuspidiană - prezentă la marea majoritate a pacienților din lotul de studiu (ușoară la 62,7% de pacienți, moderată la 25,4% și severă la 9,8%) - contribuie suplimentar la generarea unor modificări structurale și funcționale, prin suprasarcina de volum, impactul severității regurgitării asupra funcției de rezervor a atriului drept, fiind confirmată de rezultatele acestei lucrări și în concordanță cu cele provenite din alte studii (29). De asemenea, au fost demonstrate corelații puternice, direct proporționale între diametrul inelului tricuspidian și dimensiunile atriului drept și invers proporționale cu fracția de golire globală (p=0.016, r=-0.352).

Similar atriului stâng, modificările sunt mai accentuate la pacienții aflați în fibrilație atrială, cavitatea fiind mai dilatată, iar parametrii funcției fazice mai alterați, independent de severitatea stenozei mitrale.

Și în cazul atriului drept a fost confirmată corelația cu valorile plasmatice ale peptidului natriuretic de tip B, atât pentru dimensiuni, cât și pentru funcția de rezervor și cea de pompă (tabel II.3), fapt care sugerează afectarea funcției secretorii, adițional celei regăsite în cazul atriului stâng.

Tabel II.3. Corelație între valoarea BNP și parametrii de dimensiune și funcție ai atriului drept:

	BNP	
	p	r
RAAd1	0.004	0.442
RAAd2	0.0002	0.548
RAarea	0.005	0.429
RAareaIndex	0.005	0.433
RAvolMax	0.011	0.393
RAvolMaxIndex	0.006	0.416
RAvolMin	0.001	0.489
RAemptyingFraction	0.002	-0.464
RAactive-emptyingFraction*	0.046	-0.405

* măsurători făcute numai la pacienții în ritm sinusal

Evaluarea atriului drept la efort

Există puține date privind comportamentul atriului drept în condiții de efort. Lucrarea de față a demonstrat scăderea valorii tuturor parametrilor care cuantifică dimensiunea, deși diferențele nu ating semnificația statistică.

Deși în condiții de repaus nu au fost obiectivate corelații între parametrii de dimensiune și funcție ai atriului drept și indicii de severitate ai stenozei mitrale s-a demonstrat asocierea dintre fracția de golire globală a atriului drept la efort și gradientul mediu transmitral măsurat la efort (GmeTMiEf) ($p=0.025$, $r=0.385$), precum și între gradul augmentării gradientului mediu transmitral ($\Delta GmeTMi$) și volumul maxim indexat ($p=0.035$, $r=-0.354$), volumul minim ($p=0.010$, $r=-0.429$) și respectiv fracția de golire globală a atriului drept ($p=0.018$, $r=0.405$), toți parametrii fiind măsurați la efort .

Toate corelațiile menționate în paragraful anterior devin mai evidente în cazul analizei parametrilor circulației pulmonare. Astfel, la evaluarea parametrilor de efort s-a observat pe de o parte, corelația dintre fracția de golire globală a atriului drept măsurată la efort și PAPsEf ($p=0.013$, $r=0.424$), iar pe de altă parte, asocierile dintre gradul augmentării PAPs ($\Delta PAPs$) și dimensiunile atriale și funcția de rezervor ($p=0.02$, $r=0.401$).

Aceste date sugerează faptul că în condiții de efort, comportamentul atrial drept este diferit de al atriului stâng, în încercarea de a compensa suprasarcina de presiune impusă de barajul valvular și de circulația pulmonară, augmentându-și fracția de golire globală pe măsură ce crește presiunea în artera pulmonară, cu atât mai mult cu cât există o diferență mai accentuată între valoarea de efort și cea de repaus.

Rolul prognostic al atriului drept

Deși nu au fost validate ca predictorii independenți în modelele propuse pentru identificarea riscului de apariție al evenimentelor cardiovasculare pe perioada de urmărire, toate dimensiunile atriale drepte măsurate în repaus și o parte din cele măsurate la efort au prezentat diferențe semnificative la analiza comparativă între pacienții cu evenimente și cei fără evenimente, precum și la analiza de regresie univariată, valorile prag identificate cu ajutorul analizei ROC având o sensibilitate crescută, în vreme ce specificitatea a fost acceptabilă numai pentru aria ($Sn=84.5\%$, $Sp=68.75\%$) și volumul atrial drept indexat ($Sn=93.55\%$, $Sp=62.5\%$).

II.3.VENTRICULUL DREPT

Evaluarea ventriculului drept - chiar în condițiile excluderii pacienților cu arie valvulară sub 1 cm^2 și a înregistrării unor creșteri ușoare ale presiunii arteriale pulmonare sistolice - a obiectivat diferențe semnificative statistic față de lotul control în cazul diametrului bazal drept ($37.46 \pm 3.47\text{mm}$, $p<0.0001$) și a inelului tricuspidian ($31.56 \pm 3.76\text{mm}$, $p=0.001$), concomitent cu

scăderea funcției sistolice longitudinale măsurată prin TAPSE ($p=0.0005$) și S'-RV ($p=0.0015$) și a variației procentuale a ariei ventriculare drepte ($p=0.0002$).

Deși a fost pusă în evidență asocierea cu aria valvulară mitrală (tabel II.4), nu a existat o diferență semnificativă statistic, între pacienții cu arie valvulară mai mică de $1,5 \text{ cm}^2$ și cei cu arie mai mare de $1,5 \text{ cm}^2$, sugerând contribuția concomitentă a altor factori, în special de natură hemodinamică, precum cei legați de circulația pulmonară, fapt confirmat de corelațiile invers proporționale dintre presiunea pulmonară medie și variația procentuală a ariei ventriculare drepte ($p=0.025$, $r=-0.365$), sau excursia sistolică a inelului tricuspidian ($p=0.004$, $r=-0.464$). De asemenea, diametrul inelului tricuspidian s-a corelat pozitiv cu rezistența vasculară pulmonară estimată ecocardiografic ($p=0.043$, $r=0.323$).

Tabel II.4. Corelații între dimensiunile VD și parametrii de cuantificare ai stenozei mitrale:

	RVd		InelTr		RVareaEd		RVareaEs	
	P	R	P	r	p	r	P	R
GmeTMi	0.107	0.230	0.308	0.148	0.003	0.415	0.028	0.316
AVMi(PHT)	< 0.0001	-0.564	0.016	-0.350	0.584	-0.082	0.388	-0.128
AVMiplanimetric	0.003	-0.412	0.043	-0.294	0.743	-0.048	0.716	-0.054

Dozarea BNP

Deși nu au fost regăsite aceleași corelații strânse dintre valoarea peptidului natriuretic de tip B și dimensiunile și funcția atrială stângă și dreaptă s-a demonstrat existența unor asocieri moderate, direct proporționale între valoarea BNP și diametrul inelului tricuspidian ($p=0.015$, $r=0.373$), ariile telediastolică ($p=0.016$, $r=0.375$) și telesistolică ($p=0.020$, $r=0.358$) ventriculare drepte, precum și a unei relații negative cu valoarea TAPSE ($p=0.025$, $r=-0.346$).

Evaluarea în condiții de efort

În ceea ce privește evaluarea funcției ventriculare drepte măsurată în condiții de efort, actuala lucrare a obiectivat o creștere a valorii excursiei inelului tricuspidian la efort, comparativ cu repausul, sugerând prezervarea rezervei contractile, care s-a corelat invers proporțional cu valoarea presiunii arteriale pulmonare medii ($p=0.031$, $r=-0.443$) și direct proporțional cu fracția de golire a atrului stâng măsurată la efort ($p=0.002$, $r=0.593$), sugerând influența funcției atriale stângi și a modificărilor circulației pulmonare, în modularea răspunsului la efort.

Rolul prognostic al ventriculului drept

Analizând rolul prognostic al ventriculului drept la pacienții cu stenoză mitrală non-severă, actualul studiu a demonstrat că diametrul bazal, cel al inelului tricuspidian și parametrii de funcție sistolică longitudinală (TAPSE și S'-RV) prezic agravarea clinică. Dintre toate variabilele care s-au corelat cu aceasta, TAPSE a prezentat cea mai mare variație atât la repaus, dar mai ales la efort, între cele două categorii de pacienți (cu/fără agravare), analiza multivariată a efectului combinat produs de proba de efort și de agravarea clinică, demonstrând aportul suplimentar al evaluării funcției sistolice a ventriculului drept în condiții de stres în identificarea pacienților cu risc de a prezenta agravare pe perioada de urmărire.

Tabelul II.5. Variația excursiei sistolice a inelului tricuspidian între repaus și efort în funcție de agravarea clinică:

TAPSE	Analiza univariată			Analiza multivariată		
	Repaus	Efort	p	F	p	Partial Eta squared
	19,99± 2,61	22,82± 3,13		260,60	0,001	0,85
Fără agravare	21± 2,10	24,81± 2,40	<0,001	14,64	0,001	0,24
Cu agravare	19,5± 2,72	21,85± 3,0	<0,001			
p	0,045	0,001				

II.4.CIRCULAȚIA PULMONARĂ

Analizând lotul martor din acest studiu, s-a observat că valoarea medie a presiunii arteriale pulmonare determinată ecocardiografic a fost de 38,31mmHg, corelându-se semnificativ cu gradientul mediu transmitral ($p=0.001$, $r=0.444$), fără ca această asociere să se regăsească în cazul ariei valvulare mitrale, indiferent de metoda prin care a fost determinată: AVMi (PHT) ($p=0.206$, $r=-0.184$), AVMi (planimetric) ($p=0.250$, $r=-0.165$).

În cazul presiunii arteriale medii determinate ecocardiografic s-a observat că valoarea medie a fost de 32,68mmHg, cu limite între 9 și 47 mmHg, aflându-se într-o relație strânsă, invers proporțională cu complianța atrio-ventriculară Cn ($p=0.008$, $r=-0.614$). A fost de asemenea demonstrată o corelație și cu aria valvulară mitrală ($p=0.032$, $r=-0.351$).

Evaluarea în condiții de efort

Deși presiunea arterială pulmonară sistolică a fost ușor crescută în repaus, măsurarea sa în condiții de efort a evidențiat o augmentare semnificativă, valoarea medie fiind $68,17 \pm 14,4$ mmHg, în cazul acestui parametru fiind decelate corelații atât cu gradientul mediu transmitral ($p=0.0002$,

$r=0.499$), dar și cu aria valvulară mitrală ($p=0.019$, $r=-0.336$) și cu rezistența valvulară mitrală ($p=0.024$, $r=0.566$), datele fiind în concordanță cu cele existente în literatură, care au demonstrat că rezistența valvulară mitrală reprezintă un important predictor al PAPs de efort (25). Analiza comparativă a pacienților cu și fără hipertensiune pulmonară de efort nu a demonstrat diferențe semnificative, nici din punctul de vedere al ariei valvulare, și nici al presiunii arteriale pulmonare sistolice de repaus sau al rezistenței vasculare pulmonare, ceea ce subliniază, o dată în plus, faptul că aprecierea impactului hemodinamic al acestei valvulopatii pe baza parametrilor clasici, de repaus, poate omite pacienții cu afectare vasculară pulmonară latentă, evaluarea în condiții de efort contribuind la identificarea lor și încadrarea într-o categorie cu risc crescut.

Deși actuala lucrare nu a demonstrat o corelație directă între valoarea presiunii arteriale pulmonare și capacitatea de efort măsurată în wați, a evidențiat diferențe semnificative statistice între pacienții care au prezentat dispnee și cei care s-au menținut asimptomatici, atât din punctul de vedere al rezistenței vasculare pulmonare și al presiunii arteriale pulmonare de repaus, dar mai ales, al presiunii arteriale pulmonare de efort, aspect confirmat și în alte studii (30).

Rolul prognostic al parametrilor circulației pulmonare

Analiza capacității prognostice a parametrilor circulației pulmonare nu a pus în evidență o putere semnificativă în cazul presiunii arteriale pulmonare măsurate în repaus. Deși au fost identificate corelații cu necesarul intervenției chirurgicale, analiza de regresie nu a confirmat-o ca predictor independent. Afirmația este valabilă și în cazul corelației dintre operație și rezistența vasculară pulmonară, cu toate că această variabilă s-a dovedit a influența semnificativ agravarea clinică.

Spre deosebire de presiunea arterială pulmonară de repaus, cea măsurată la efort maximal s-a dovedit a avea un rol prognostic mult mai însemnat. În primul rând, s-a asociat cu riscul de apariție al evenimentelor cardiovasculare pe perioada de urmărire, calculat ca fiind de 4,5 ori mai mare în cazul pacienților a căror presiune sistolică la efort maximal a depășit valoarea prag de 63mmHg, comparativ cu cei care au prezentat o creștere sub acest nivel. PAPs de efort a fost confirmat ca predictor independent atât în modele bazate numai pe parametrii de efort, cât și în modelele combinate, care au inclus atât variabile de efort, cât și de repaus. Valoarea prag de 63mmHg a presiunii arteriale pulmonare de efort identificată în această lucrare este similară cu cea raportată în alte studii (31), având o sensibilitate de 84,37% și o specificitate de 81,25%.

III. BNP

La pacienții din actualul studiu, valorile peptidului natriuretic tip B au fost ușor crescute, corelându-se semnificativ cu aria valvulară mitrală. În plus, analiza multivariată a confirmat aria orificiului mitral determinat prin planimetrie drept predictor independent al acestui biomarker, pe lângă vârstă .

Pe lângă aceste asocieri, oarecum previzibile, au fost evidențiate corelații semnificative statistic între nivelul seric al peptidului natriuretic tip B și aria și volumele atriale stângi (cu excepția volumului care precede contracția atrială), cu funcțiile de rezervor și pompă ale atrului stâng, cu dimensiunile atriale drepte și fracția de golire globală și cea activă a acestuia, precum și cu ariile telediastolică și telesistolică ale ventriculului drept, cu diametrul inelului tricuspidian și cu TAPSE. În mod surprinzător, dintre toți parametrii de dimensiune și funcție corelați cu valoarea BNP, singurul confirmat ca predictor independent a fost diametrul longitudinal al atrului drept.

Având în vedere faptul că pacienții cu stenoză mitrală devin simptomatici în primă fază în condiții de efort, evaluarea BNP-ului în condiții de efort pare pe deplin justificată. Astfel pacienților înrolați în al doilea centru le-a fost dozat acest biomarker evidențiind valori mai crescute comparativ cu cele determinate în repaus, existând o strânsă legătură cu valoarea BNP măsurată în repaus. A fost confirmată și în cazul său corelația cu aria valvulară mitrală ($p=0,021$, $r=-0,472$), aceasta reieșind la analiza multivariată drept singurul predictor independent al BNP de efort. În plus, spre deosebire de valorile măsurate în repaus, între care nu au fost consemnate asocieri, actualul studiu a demonstrat corelația direct proporțională dintre BNP-ul măsurat la efort, și presiunea arterială pulmonară de efort ($p=0.02$, $r=0.403$). Compararea pacienților care au dezvoltat dispnee la testul de efort, cu cei care s-au menținut asimptomatici, a evidențiat o diferență semnificativă a valorii BNP-ului de efort ($p=0.012$).

Rolul prognostic al BNP

Analizând puterea prognostică a BNP de repaus privind evoluția pacienților cu stenoză mitrală a reieșit corelația sa cu apariția evenimentelor cardiovasculare pe perioada de urmărire, fără a fi confirmat însă ca predictor independent. În schimb, BNP de efort, a fost confirmat ca predictor independent la analiza multivariată într-un model combinat cu parametrii de repaus. A fost identificată o valoare prag de 105pg/ml care a asociat cea mai bună sensibilitate (85,7%) și respectiv specificitate (75%), probabilitatea de a dezvolta evenimente cardiovasculare fiind de 3,43

ori mai mare la pacienții care depășesc acest nivel plasmatic, comparativ cu cei care au o concentrație serică mai redusă.

În ceea ce privește necesarul îndepărtării barajului valvular pe perioada de urmărire, atât BNP de repaus, cât și cel de efort au fost confirmați ca predictorii independenți la analiza de regresie multiplă, dar valoarea măsurată la efort s-a corelat mai puternic cu intervenția. De asemenea, dintre toate variabilele asociate cu agravarea clinică, BNP de efort a fost parametrul care a prezentat cea mai bună sensibilitate (91,3%) și specificitate (88,8%), puterea de a prezice corect agravarea clinică fiind de 90,6%, valorile fiind superioare celor identificate pentru BNP de repaus.

Există puține date în literatură privind valoarea predictivă a BNP de efort, ceea ce face dificil de stabilit o valoare prag pentru acest parametru. Cea regăsită în actuala lucrare este mai mare decât cea identificată de Magne în studiul său la pacienți cu regurgitare mitrală, care a fost de 64 pg/ml (32).

IV. TESTUL DE EFORT PATOLOGIC

Interpretarea testului de efort ca patologic a fost făcută pe baza apariției simptomelor sau creșterii valorilor tensiunii arteriale sistolice cu mai puțin de 20mmHg. Niciunul dintre pacienți nu a prezentat scăderea valorilor tensionale sau aritmii complexe.

Testul de efort normal versus patologic

Comparând pacienții cu test de efort patologic cu cei cu test de efort normal, prin prisma parametrilor măsuțați în condiții de repaus s-au decelat diferențe semnificative statistic ale valorilor BNP-ului de repaus, ale parametrilor de cuantificare ai severității stenozei mitrale (gradientul mediu transmitral, aria valvulară mitrală, indiferent de metoda prin care a fost determinată, rezistența valvulară mitrală) precum și ale presiunii arteriale pulmonare sistolice și rezistenței valvulare pulmonare determinate ecocardiografic. De asemenea, fracția de golire activă a atriului stâng care estimează funcția de pompă a fost mai mică la pacienții cu test de efort patologic (tabelul II.6).

Restul parametrilor de dimensiune și funcție ai atriilor stâng și drept, precum și cei ai ventriculului drept nu au prezentat diferențe semnificative statistic între cele două categorii de pacienți. Nu s-au decelat diferențe nici din punctul de vedere al dimensiunilor și fracției de ejeție ventriculare stângi sau al severității valvulopatiilor asociate. Pacienții au prezentat o distribuție

similară a vârstei, a indicelui de masă corporală și a tensiunii arteriale sistolice și a alurii ventriculare măsurate în repaus.

Tabelul II.6. Comparație între pacienții care au prezentat simptome și cei fără simptome la testul de efort:

VARIABILĂ	SIMPTOME PREZENTE LA EFORT	SIMPTOME ABSENTE LA EFORT	p
GmeTMi	8.83±3.65	6.07 ± 2.41	0.002
AVMi(VTI)	1.05 ± 0.21	1.37 ± 0.36	0.0036
AVMi(PHT)	1.28 ± 0.23	1.51 ± 0.27	0.0008
AVMiplanimetric	1.25 ± 0.29	1.56 ± 0.29	0.0009
MiVResistance	93.68 ± 33.62	55.32 ± 20.44	0.026
PAPs	41.83 ± 9.71	34.02 ± 7.74	0.004
RVP	1.96 ± 0.29	1.76 ± 0.41	0.046
GSA-(LA Strain-peak Sglobal)*	-3.42 ± 2.71	-5.21 ± 3.7	0.046
Time	5.21 ± 1.77	7.16 ± 2.42	0.004
GmeTMief	21.83 ± 8.59	15.53 ± 7.38	0.006
PAPsEf	74.12 ± 13.29	60.93 ± 12.44	0.001
BNPef	302.67 ± 220.81	77.94 ± 39.2	0.011

V. PROGNOSTIC

Durata urmăririi morbi-mortalității : pacienții incluși în studiu au fost urmăriți pe o perioadă medie de 25,5 ± 11,3 luni (minim 12 luni, maxim 36 luni).

Evenimentele cardiovasculare: pe durata urmăririi s-a avut în vedere obiectivarea apariției evenimentelor cardiace. Acestea au fost definite ca apariția decesului de cauză cardiacă, a intervenției de corecție a stenozei mitrale, sau a agravării statusului clinic, cu edem pulmonar, embolie arterială sau apariția simptomelor.

Rata de deces de cauză cardiacă a fost de 1,96% pe perioada de urmărire. Din totalul de 51 de pacienți, indicația de înlăturare a obstacolului valvular mitral a fost stabilită în cazul a 17 pacienți reprezentând 33,33%, unul dintre ei refuzând intervenția. În toate cazurile procedura a constat în protezare valvulară mitrală, 7 dintre aceștia asociind regurgitare mitrală moderată, restul având caracteristici nefavorabile: clinice (3 pacienți în fibrilație atrială permanentă, 3 cu istoric de comisurotomie), sau anatomice- calcificări bicomisurale severe 4 pacienți. Edemul pulmonar s-a înregistrat la 4 pacienți (7,84%), iar episoadele embolice au fost raportate la 8 pacienți (15,69%).

Pe perioada urmăririi, 20 au prezentat instalarea simptomelor de insuficiență cardiacă, reprezentând 39,2% din totalul pacienților.

Distribuția evenimentelor în perioada de urmărire: dintre cei 48 de pacienți, 16 (33,3%) nu au prezentat nici un eveniment pe perioada de urmărire, în vreme ce la restul de 32 pacienți (66,6%) au fost identificate prezența uneia sau a mai multor complicații.

Comparație între pacienții cu evenimente și cei fără evenimente: cu ajutorul testului neparametric Mann-Whitney a fost realizată analiza comparativă între pacienții care au dezvoltat evenimente cardiovasculare pe perioada de urmărire și cei care s-au menținut stabili. Nu au fost înregistrate diferențe semnificative statistic pentru parametrii demografici, clinici, sau antropometrici. În ceea ce privește parametrii ecocardiografici de repaus a fost obiectivată o diferență semnificativă statistic în cazul gradientului mediu transmitral ($p=0.024$), volumului de golire total ($p=0.006$) și fracției de golire globală ale atrului stâng ($p=0.002$), iar în cazul atrului drept fracția de golire globală ($p=0.001$), dar și diametrele, aria și volumele. Diferențele pentru aria valvulară mitrală ($p=0.43$), presiunea arterială pulmonară de repaus ($p=0.12$) și parametrii de dimensiune și funcție ai ventriculilor stâng și drept, precum și valoarea BNP de repaus ($p=0.115$) nu au atins pragul semnificației statistice.

Așa cum era de așteptat, atât durata testului de efort, cât și capacitatea de efort au fost mai mari la pacienții care s-au menținut stabili ($6,85\pm 2,5$ minute, respectiv $64,69\pm 25,20$ wați), comparativ cu cei care au prezentat o agravare a stării generale ($5,76\pm 2,45$ minute respectiv $54,83\pm 20,02$ wați), dar nici una dintre variabile nu a avut putere statistică ($p=0,10$ pentru durată și $p=0,21$ în cazul capacității de efort). Spre deosebire de parametrii de repaus, în cazul celor măsurați în condiții de efort maximal au fost obiectivate mai multe diferențe statistic semnificative - gradientul mediu transmitral ($p=0.002$), presiunea arterială pulmonară sistolică ($p=0.0001$), BNP de efort ($p=0.021$). Testul Chi-square a fost utilizat pentru evaluarea testului de efort patologic, în cazul acestei variabile identificându-se o diferență semnificativă statistic între pacienții cu complicații și cei fără ($p=0,024$).

Pentru toți parametrii care au prezentat diferențe semnificative la compararea celor două subloturi de pacienți a fost aplicată analiza ROC în scopul identificării unor valori prag, în încercarea de a evalua capacitatea prognostică a fiecărei variabile astfel analizate. Datele raportate pentru fiecare variabilă au fost următoarele: aria de sub curba ROC (AUC), intervalul de confidență al acesteia, semnificația statistică, valoarea prag și intervalul de confidență 95%,

sensibilitatea, specificitatea, raportul probabilității pozitive (LR+) și raportul probabilității negative (LR-) (tabelul II.7).

Tabelul II.7. Datele rezultate din analiza ROC

Parametru	AUC (95% I.C.)	P	Youden	Cut-off	Sn	Sp	LR+	LR-
GmeTMI	0,70 (0,55-0,83)	0,008	0,438	7,26	56,25	85,9	4,5	0,5
GmeTMI-efort	0,777 (0,63-0,89)	<0,001	0,531	18,1	65,62	87,50	5,25	0,39
PAPs-efort	0,881 (0,76-0,96)	<0,001	0,956	63	84,37	81,25	4,5	0,19
BNP efort	0,78 (0,59-0,91)	0,0067	0,607	105	85,71	75	3,43	0,19
Test patologic la efort	0,67 (0,52-0,80)	0,021	0,34	>0 criteriu pozitiv	71,87	62,5	1,92	0,45
LAemptying Fraction	0,78 (0,64-0,89)	0,0005	0,574	20%	77,42	80,00	3,87	0,28
RA d1 (mm)	0,71 (0,56-0,84)	0,01	0,354	41	66,67	68,75	2,13	0,74
RA d2	0,71 (0,56-0,83)	0,01	0,42	57	66,67	75	2,67	0,44
RA area	0,72 (0,57- 0,84)	0,01	0,487	22,2	80	68,75	2,56	0,29
RA area index	0,75 (0,6-0,86)	0,003	0,531	12,8	84,37	68,75	2,7	0,23
RA volMax	0,72 (0,57-0,85)	0,01	0,46	76	90	56,25	2,06	0,18
RA volMax Index	0,76 (0,61-0,87)	0,002	0,56	45	93,55	62,50	2,49	0,10
RA volMin	0,76 (0,61-0,87)	0,001	0,50	56	90	60	2,25	0,17

Modele de predicție ale apariției evenimentelor cardiovasculare

Pentru a identifica modele de predicție ale evenimentelor cardiovasculare în populația studiată a fost folosită analiza de regresie binomială, fiind folosiți parametri corelați semnificativ statistic cu apariția complicațiilor, cu un coeficient de corelație de intensitate cel puțin medie (>0,4). Prezența lor în model a fost făcută pe baza valorilor prag determinate cu ajutorul analizei ROC. Pentru a evita coliniaritatea au fost excluse variabilele cu semnificație similară. S-a încercat validarea mai multor modele de predicție, separate pentru repaus și pentru efort, dar și modele care să combine cele două categorii de variabile.

- ***Model pe baza parametrilor de efort***

În urma analizei de regresie logistică binomială, ecuația de regresie a cuprins următorii parametri: gradientul mediu transmitral de efort și presiunea arterială pulmonară sistolică de efort.

Pentru restul parametrilor de repaus nu a fost atinsă semnificația statistică necesară prezenței în model.

Sensibilitatea modelului astfel obținut este de 93,8% iar specificitatea este de 75%, puterea de a prezice corect apariția evenimentelor cardiovasculare fiind de 87,5%. Modelul astfel identificat a fost evaluat și prin analiza ROC (fig. II.1).

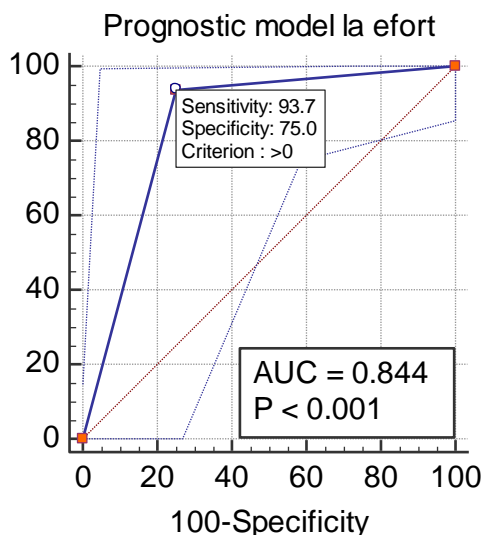


Fig.II.1. Curba ROC pentru modelul de predicție al evenimentelor cardiovasculare pe baza parametrilor de efort

Tabelul II.8. Riscul de apariție al evenimentelor cardiovasculare în funcție de întrunirea criteriilor de pozitivitate (depășirea valorii prag) a parametrilor din model:

Test PAPs efort	Test GmeTMi efort	Risc evenimente (%)	Șansa să nu aibă evenimente (%)
Negativ	Negativ	17,36	82,64
Negativ	Pozitiv	87,10	12,9
Pozitiv	Negativ	78,07	21,93
Pozitiv	Pozitiv	99,14	0,86

Modelele bazate pe parametrii de efort, sau pe combinația dintre parametrii de efort și cei de repaus au fost superioare ca acuratețe a predicției modelelor bazate în totalitate pe parametrii de repaus.

Cu ajutorul analizei Kaplan Meier au fost comparate duratele medii de supraviețuire fără evenimente cardiovasculare în funcție de valoarea diferiților parametrii. În cazul gradientului mediu transmitral de efort s-a observat că pacienții care au înregistrat la efort o valoare mai mică decât valoarea prag de 18,1mmHg (test negativ) au avut un timp mediu de supraviețuire fără

apariția evenimentelor cardiovasculare de 17,3 luni (interval de încredere de 95% între 13,9 și 20,6 luni), comparativ cu cei care au depășit valoarea prag (test pozitiv), care au avut o durată medie de supraviețuire fără evenimente de 8,9 luni (interval de încredere de 95% între 6,3 și 11,6 luni) diferența fiind semnificativă statistic (log-rank $p=0,001$) (fig.II.48).

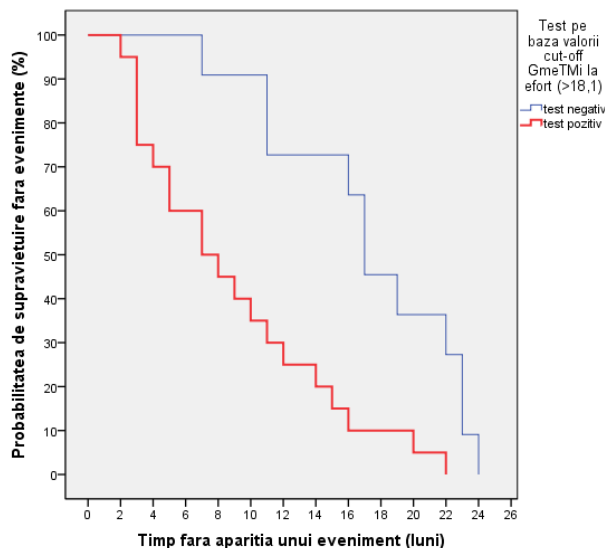


Fig.II.2. Curba Kaplan-Mayer de supraviețuire fără evenimente cardiace în funcție de gradientul mediu transmitral de efort (valoarea prag 18,1mmHg)

LIMITELE STUDIULUI

Una dintre principalele limite o constituie numărul mic de pacienți incluși în studiu, justificată pe de o parte de frecvența relativ scăzută a acestei patologii, iar pe de altă parte de faptul că centrelor terțiare de cardiologie, cum au fost cele în care s-a desfășurat studiul, le sunt adresați în special pacienți cu forme severe, simptomatici, cu indicație de intervenție.

O altă limită a reprezentat-o includerea unui număr relativ mare de pacienți în fibrilație atrială, caz în care nu a fost folosită metoda speckle-tracking având drept reper unda P, motiv pentru care nu putut fi trase concluzii privind rolul său prognostic.

Evaluarea cavităților drepte prin alte metode imagistice, precum ecocardiografia tridimensională, sau rezonanța magnetică nucleară ar fi permis aprecierea mai corectă a funcției acestor cavități, având în vedere limitele cunoscute și prezumțiile geometrice ale ecocardiografiei bidimensionale, în vreme ce, pentru măsurarea presiunilor intracavitare și de la nivelul circulației pulmonare ar fi fost utilă efectuarea cateterismului cardiac.

Urmărirea pacienților a fost realizată pentru o perioadă relativ scurtă, un interval mai lung de timp permițând stabilirea cu mai mare acuratețe a impactului noilor date de prognostic, care necesită validare în studii mai ample.

O altă limită a reprezentat-o absența unui lot control de subiecți sănătoși evaluați în condiții de efort pentru evaluarea comparativă a parametrilor derivați din ecocardiografia de efort.

CONCLUZII

➤ Stenoza mitrală, chiar dacă nu este severă are un impact semnificativ asupra circulației pulmonare și a cordului, generând un proces de remodelare la nivelul tuturor cavitațiilor cardiace aflate în amonte de obstacolul valvular. Deși cele mai evidente modificări se regăsesc la nivelul atrului stâng, atât creșterea dimensiunilor, cât și afectarea funcției sunt demonstrate și la nivelul cavitațiilor drepte, corelându-se în mod semnificativ atât cu riscul apariției evenimentelor cardiovasculare și al fibrilației atriale, precum și cu agravarea clinică, aportul lor în stratificarea riscului fiind suplimentar datelor provenite de la nivelul atrului stâng .

➤ Cu toate că, în repaus, valoarea presiunii arteriale pulmonare prezintă o mare variabilitate la pacienți cu același grad de severitate al stenozei, creșterea înregistrată în condiții de efort este semnificativă, fiind influențată atât de gradientul mediu transmitral de efort, cât și de rezistența valvulară mitrală, gradul augmentării neputând fi prezis de aria valvulară sau de prezența hipertensiunii pulmonare în repaus.

➤ Valoarea rezistenței vasculare pulmonare se corelează semnificativ cu agravarea clinică, iar presiunea arterială pulmonară de efort este un predictor independent al apariției evenimentelor cardiovasculare.

➤ Într-o perioadă relativ scurtă de timp, un număr semnificativ de pacienți a prezentat evenimente adverse cardiovasculare, subliniind necesarul monitorizării pacienților cu risc înalt la intervale mai scurte de timp decât cele prevăzute actual în ghiduri

➤ Evaluarea ecocardiografică în condiții de efort și dozarea BNP de efort aduc informații suplimentare față de cele provenite în repaus.

➤ Pe baza datelor reieșite din actualul studiu se poate contura un profil al pacientului cu risc crescut de a dezvolta evenimente cardiovasculare într-un interval de timp relativ scurt, toate valorile prag necesitând validare ulterioară pe un număr mare de pacienți:

Parametrii de repaus:

- Volumul atrial stâng care precede unda P >63ml
- Frația de golire a atrului stâng $\leq 20\%$
- Aria atrului drept indexată >12,8 cm²/m²
- Diametrul bazal al ventriculului drept >36 mm²

Parametrii de efort:

- Gradientul mediu transmitral de efort > 18,1mmHg
- Presiunea arterială pulmonară de efort > 63 mmHg
- TAPSE de efort ≤ 22 mm
- BNP de efort > 105 pg/ml
- Test de efort interpretat ca patologic (prin apariția simptomelor, creșterea valorilor TA <20mmHg, sau ambele criterii)
- Durata testului de efort $\leq 6,1$ minute

➤ Actuala lucrare subliniază impactul clinic al stenozei mitrale non-severe și confirmă faptul că evaluarea dinamică este esențială în stabilirea severității reale a bolii, prin evaluarea statusului simptomatic, ecocardiografia de efort identificând pe de o parte pacienții incorect etichetați ca asimptomatici și pe altă parte pe cei care prezintă un risc crescut de a suferi deteriorare clinică și evenimente adverse cardiovasculare în viitorul apropiat, impunând monitorizare la intervale mai scurte de timp și de luat în considerație intervenția într-un stadiu mai precoce.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Chandrashekhar Y, Westaby S, Narula J. *Mitral stenosis*. Lancet 2009; 374: 1271–83
2. Vieussens R. *Traité nouveau de la structure et desc causes du mouvement naturel du Coeur*. Toulouse 1715: 101-106
3. Zaky A, Nasser WK, Feigenbaum H. *A study of mitral valve action recorded by reflected ultrasound and its application in the diagnosis of mitral stenosis*. Circulation 1968; 37: 789–799.
4. Cutler EC, Levine SA. *Cardiotomy and valvulotomy for mitral stenosis*. Boston Med Surg J 1923; 188: 1023.
5. Inoue K, Owaki T, Nakamura T, et al. *Clinical application of transvenous mitral commissurotomy by a new balloon catheter*. J Thorac Cardiovasc Surg 1984; 87: 394–402.
6. Iung B., Vahanian A. *Epidemiology of acquired Valvular Heart Disease*. Canadian Journal of Cardiology, 2014; 30: 962-970
7. Grimaldi A., Olivotto I., Figini F. et al. *Dynamic assessment of 'valvular reserve capacity' in patients with rheumatic mitral stenosis* Eur Heart J. – Cardiovascular Imaging 2012; 13: 476–482
8. Doukky R, Abusin SA, Bayissa YA, et al. *Rheumatic heart disease in modern urban America: A cohort study of immigrant and indigenous patients in Chicago*. Int J Cardiol, 2014;175(1):178-180
9. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ. et al, *Guidelines on the management of valvular heart disease*. European Heart Journal, 2017 : 1–53
10. Cheitlin MD. *Stress echocardiography in mitral stenosis: when is it useful?* J Am Coll Cardiol. 2004;43(3):402-404.
11. Picano E, Pibarot P, Lancellotti P, et al. *The Emerging Role of Exercise Testing and Stress Echocardiography in Valvular Heart Disease* J Am Coll Cardiol 2009; 54: 2251-2260.
12. Gorlin R., Sawyer C.G., Haynes F.W. et al. *Effect of exercise on circulatory dynamics in mitral stenosis*. Am Heart J 1951; 11:192–203.
13. Moise B., Roșca M., Gherasim D. et al. *Stress testing in patients with valvular heart disease – a part of clinical decision-making*. Romanian Journal of Cardiology 2014; 24(1): 23-31
14. Roșca M., Lancellotti P., Magne J. Piérard LA. *Stress testing in valvular heart disease: clinical benefit of echocardiographic imaging*. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2011; 9(1): 1-12
15. Baumgartner H., Hung J., Bermejo J., et al. *Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice* European Journal of Echocardiography 2009; 10: 1 –25
16. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V 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. 2015 ;28(1):1-39.e14.
17. Vianna-Pinton R, Moreno CA, Baxter CM. et al *Two-dimensional speckle tracking echocardiography of the left atrium: feasibility and regional contraction and relaxation differences in normal subjects*. J Am Soc Echocardiogr 2009; 22: 299–305.
18. To C.A.Y., Flamm S.D., Marwick T.H., et al. *Clinical utility of multimodality LA imaging: Assessment of size, function and structure*. JACC: Cardiovascular Imaging 2011;4 (7):788-798
19. Mor-Avi V., Lang R.M., Badano L.P. et al. *Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography*. Eur J Echocardiogr .2011;12:167–205
20. Rimbaş RC, Dulgheru RE, Vinereanu D. *Methodological Gaps in Left Atrial Function Assessment by 2D Speckle Tracking Echocardiography*. Arq Bras Cardiol. 2015;105(6):625-636
21. Sicari R., Nihoyannopoulos P., Evangelista A. et al. *Stress echocardiography expert consensus statement*. European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC) Eur J of Echocardiogr. 2008; 9: 415–437

22. Nunes MC, Tan TC, Elmariah S et al. ***The echo score revisited: Impact of incorporating commissural morphology and leaflet displacement to the prediction of outcome for patients undergoing percutaneous mitral valvuloplasty*** Circulation. 2014;129(8):886-895.
23. Reis G, Motta MS, Barbosa MM et al. ***Dobutamine Stress Echocardiography for Noninvasive Assessment and Risk Stratification of Patients with Rheumatic Mitral Stenosis.*** J Am Coll Cardiol. 2004; 43(3) :393–401
24. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O. 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*** JACC. 2014; 63 (22): e57–e185
25. Izgi C, Ozdemir N, Cevik 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 2007; 20:1160–6.
26. Nunes MCP, Hung J, Barbosa MM et al. ***Impact of Net Atrioventricular Compliance on Clinical Outcome in Mitral Stenosis*** Circ Cardiovasc Imaging. 2013; 6: 1001–1008
27. Moise B., Roşca M., Alexandru D. et al. ***Left atrial remodeling in patients with mitral stenosis.*** Romanian Journal of Cardiology 2017; 27(2): 170-176
28. Dogan C, Ozdemir N, Hatipoglu S et al. ***Relation of left atrial peak systolic strain with left ventricular diastolic dysfunction and brain natriuretic peptide level in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction.*** Cardiovasc Ultrasound. 2013; 11:24. doi: 10.1186/1476-7120-11-24.
29. Teixeira R., Monteiro R., Garcia J. et al. ***The relationship between tricuspid regurgitation severity and right atrial mechanics: a speckle tracking echocardiography study*** Int J Cardiovasc Imaging 2015;31(6): 1125-1135
30. Brochet E, Detaint D, Fondard O 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 2011; 24(4): 392-398
31. Magne J., Pibarot P., Sengupta P. et al. ***Pulmonary Hypertension in Valvular Disease. A Comprehensive Review on Pathophysiology to Therapy From HAVEC Group.*** JACC Cardiovascular Imaging 2105; 8 (1):83-99.
32. Magne J. Mahjoub H, Pibarot P, et al. ***Prognostic importance of exercise brain natriuretic peptide in asymptomatic degenerative mitral regurgitation*** European Journal of Heart Failure. 2012; 14:1293–1302

Anexă

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘTIINȚIFICE DIN TEMATICA TEZEI DE DOCTORAT

Moise B., Roșca M., Gherasim D. et al. ***Stress testing in patients with valvular heart disease – a part of clinical decision-making.*** Romanian Journal of Cardiology 2014; 24(1): 23-31

Link: <https://www.romanianjournalcardiology.ro/arhiva/stress-testing-in-patients-with-valvular-heart-disease-a-part-of-clinical-decision-making/>

Moise B., Roșca M., Alexandru D. et al. ***Left atrial remodeling in patients with mitral stenosis.*** Romanian Journal of Cardiology 2017; 27(2): 170-176

Link: <https://www.romanianjournalcardiology.ro/arhiva/left-atrial-remodelling-in-patients-with-mitral-stenosis/>