

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA**

GUILHERME RAFAEL SANT'ANNA ATHAYDE

**EFEITO DA VALVULOPLASTIA MITRAL PERCUTÂNEA
SOBRE A COMPLACÊNCIA DO ÁTRIO ESQUERDO EM
PACIENTES COM ESTENOSE MITRAL REUMÁTICA**

**Belo Horizonte
2015**

GUILHERME RAFAEL SANT'ANNA ATHAYDE

**EFEITO DA VALVULOPLASTIA MITRAL PERCUTÂNEA
SOBRE A COMPLACÊNCIA DO ÁTRIO ESQUERDO EM
PACIENTES COM ESTENOSE MITRAL REUMÁTICA**

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

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria do Carmo Pereira Nunes.

Coorientador: Prof. Dr. Bruno Ramos Nascimento

Belo Horizonte

Faculdade de Medicina - UFMG

2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora: Prof^a Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Renato de Lima dos Santos

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

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

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Professora Sandhi Maria Barreto

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Professora Ana Cristina Cortes

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Professor Unai Tupinambás

**Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde-
Infectologia e Medicina Tropical:** Professor Manoel Otávio da Costa Rocha

**Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde-
Infectologia e Medicina Tropical**

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Prof^a Denise Utsch Gonçalves

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Prof^a Maria do Carmo Pereira Nunes

Prof. Vandack Alencar Nobre Júnior

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Lourena Emanuele Costa (representante discente)

Aos meus

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Guilherme e Bernadete, pelo exemplo e dedicação que sempre nortearam meus passos na vida pessoal e profissional

À minha mestre e orientadora, Profa. Dra. Maria do Carmo Pereira Nunes, por seus ensinamentos tanto técnicos quanto pessoais guiando-me sempre na ética do meu trabalho como profissional e no modo de lidar com os pacientes

À minha esposa, Paola, pelo companheirismo e compreensão pelos tantos momentos ausentes

Aos doutores Lucas, Bruno, Diogo, Thalles, Júlio por contribuírem na assistência direta aos pacientes bem como na organização dos dados para a realização desse trabalho

A todo o grupo do HC/ UFMG de pesquisa em estenose mitral grave por contribuírem para o manejo dos pacientes

Aos pacientes, que confiaram suas vidas a nós nesse momento de grande aflição

RESUMO

Introdução: A valvoplastia mitral percutânea por balão (VMP) é o tratamento de escolha para a maioria dos casos de estenose mitral (EM) grave. Seus efeitos em diversos marcadores prognósticos da EM como a área valvar mitral e o gradiente transmitral são bem conhecidos. Recentemente, surgiu nova evidência de que a complacência das câmaras cardíacas esquerdas pode ser um novo parâmetro prognóstico importante na EM grave. Os efeitos da VMP nesses parâmetros não está definido. O objetivo desse estudo foi determinar a resposta da complacência atrial e complacência atrioventricular à VMP bem como definir se essa mudança teria algum efeito na melhora funcional dos pacientes.

Métodos: Noventa e quatro pacientes com EM grave e indicação para VMP no Hospital das Clínicas da UFMG foram incluídos no estudo. Todos os parâmetros ecocardiográficos e hemodinâmicos foram registrados antes e após a dilatação valvar. A mudança nas complacências foi correlacionada à mudança da capacidade funcional.

Resultados: A idade foi de 43 ± 13 anos com 86% do sexo feminino. A maioria dos pacientes estava em classe funcional da NYHA II e III (78%) e apenas 7 pacientes (7%) estavam em classe IV à entrada no estudo. O procedimento resultou em aumento significativo da área valvar mitral com redução dos gradientes transvalvares, redução da pressão no átrio esquerdo e na pressão arterial pulmonar. Na população geral, a complacência atrial esquerda melhorou de 6,79 ml/mmHg [4,57-9,23] para 12,69 ml/mmHg [7,34-26,88] ($p < 0,001$) e a complacência atrioventricular melhorou de 2,82 ml/mmHg [2,02-4,08] para 3,21 ml/mmHg [2,33-4,66] ($p < 0,001$). A complacência ventricular esquerda não alterou após a VMP. Esses efeitos foram observados apenas nos casos em que a VMP foi bem sucedida. A melhora da complacência atrial se correlacionou com a melhora da capacidade funcional dos pacientes (OR ajustado 0.67; IC 95% 0.45 - 0.97; $p = 0,036$), independente de outros parâmetros prognósticos clássicos como área valvar mitral, pressão sistólica na artéria pulmonar, gradiente transmitral ou regurgitação mitral.

Conclusões: A VMP resultou em aumento das complacências atrial e atrioventricular esquerdas e isso se correlacionou com a melhora da classe funcional dos pacientes durante o seguimento de 6 meses, independente da melhora em outros parâmetros prognósticos.

ABSTRACT

Introduction: Percutaneous mitral valvuloplasty is the standard treatment option for severe mitral stenosis (MS). Its effects on several prognostic markers of MS such as mitral valve area and transmitral pressure gradient are well known. Recently there has been new evidence about left chambers compliance as an important parameter for prognosis in MS. The effects of the PMV on these parameters are not established. The objective of this study was to determine the response of the left atrial and left atrioventricular compliance to the PMV as well as to define if these changes have any effect on the patient's functional capacity.

Methods: Ninety-four patients with severe MS and indication for PMV in the Hospital das Clínicas da UFMG were enrolled in the study. All the echocardiographic and hemodynamic parameters were recorded before and after the valvular dilatation. The change in left chambers compliance was correlated with the improvement in functional status.

Results: The procedure improved significantly the mitral valve area and the transmitral gradient pressure and we also observed significant reduction of the left atrium pressure and the pulmonary artery pressure. In the overall population, the left atrial and the left atrioventricular compliance improved significantly from 6.79 [4.57-9.23] to 12.69 [7.34-26.88] ($p < 0.001$) and 2.82 [2.02-4.08] to 3.21 [2.33-4.66] ($p < 0.001$). The left ventricular compliance did not change significantly. These effects were observed only in the patient where the procedure was successful. The improvement in the left atrial compliance correlated with the improvement in the functional capacity (adjusted odds ratio [OR] 0.67; 95% confidence interval [CI95%] 0.45 to 0.97; $p = 0.036$), after adjusting for immediate procedural results, including postprocedural mitral valve area, systolic pulmonary artery pressure, mean transvalvular gradient and mitral regurgitation.

Conclusions: The PMV improved significantly the left atrial and left atrioventricular compliance and this was correlated to the improvement of the symptoms in a 6 month follow up. These effects were regardless of the effects on other parameters of the severity of MS.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

FIGURA 1	Registro de pressões em AE e VE pré VMP	35
FIGURA 2	Registro de pressões em AE e VE pós VMP.....	36
FIGURE 1	Simultaneous LA and LV pressure recordings	58
	of a patient before the valvular dilatation used for measurement of left chambers compliances prior to the procedure.	
FIGURE 2	Simultaneous LA and LV pressure recordings	59
	of a patient immediately after the valvular dilatation used for measurement of left chambers compliances after the procedure.	
FIGURE 3	Changes in LA compliance according to the results of the PMV	60
FIGURE 4	NYHA functional class at 6 months follow-up and changes in LA compliance after PMV	61
FIGURE 5	Bland-Altman plots of the agreement between	62
	interobserver (top) and intraobserver (bottom) for LA and LV compliances measurements.	

LISTA DE TABELA

TABELA 1	Classificação da gravidade da estenose mitral.....	18
TABLE 1	Baseline characteristics of the study population	54
TABLE 2	Echocardiographic and hemodynamic data of the overall population pre and post PMV	55
TABLE 3	Compliances of the left heart chambers pre and post PMV according to the immediate results	56
TABLE 4	Factors associated with percentage changes of Ca post PMV*	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE	Átrio esquerdo
AVM	Área valvar mitral
ECG	Eletrocardiograma
Ca	Complacência atrial esquerda
Cv	Complacência ventricular esquerda
Cav	Complacência atrioventricular esquerda medida invasivamente
Cn	Complacência atrioventricular não invasiva
EM	Estenose mitral
EBGA	Estreptococos Beta hemolíticos do Grupo A
WHO	World Health Organization
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
FA	Fibrilação atrial
FR	Febre reumática
IM	Insuficiência mitral
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
RNI	Relação normalizada internacional
PSAP	Pressão sistólica da artéria pulmonar
VMP	Valvuloplastia mitral percutânea
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VE	Ventrículo esquerdo
HC	Hospital das Clínicas
DC	Débito cardíaco
Sat	Saturação
Hb	Hemoglobina
AP	Artéria pulmonar
FC	Frequência cardíaca
PD1 VE	Pressão diastólica inicial do ventrículo esquerdo
PD2 VE	Pressão diastólica final do ventrículo esquerdo
Var P AE	Varição de pressão no átrio esquerdo durante sístole ventricular

Var P VE Variação de pressão no ventrículo esquerdo durante diástole ventricular

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1 Epidemiologia.....	16
2.2 Fisiopatologia da estenose mitral e marcadores prognósticos	17
2.2.1 Complacência das câmaras esquerdas: atrial, ventricular e átrio- ventricular	20
2.3 Aspectos clínicos e diagnósticos	22
2.4 Tratamento.....	24
2.4.1 Clínico.....	24
2.4.2 Valvuloplastia mitral	25
percutânea.....	
3 OBJETIVOS.....	28
3.1 Objetivo geral.....	28
3.2 Objetivos específicos.....	28
4 METODOLOGIA.....	29
4.1 Seleção dos pacientes.....	29
4.2 Descrição dos procedimentos	30
4.3 Considerações sobre as variações de pressão em AE e VE	34
4.4 Cálculo amostral	37

5 RESULTADOS.....	38
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.	67
7 REFERÊNCIAS.....	68
8 ANEXOS	75

1- INTRODUÇÃO

A cardiopatia reumática, complicação não supurativa da faringoamigdalite estreptocócica¹ é a manifestação clínica mais grave e com maior potencial mórbido da febre reumática. Apesar de significativa redução da incidência em países desenvolvidos, a febre reumática ainda é uma das principais causas de cardiopatia em países em desenvolvimento, sobretudo, entre os mais jovens¹. A doença afeta mais de 15 milhões de pacientes em todo o mundo e há registro de cerca de 300.000 novos casos todos os anos².

Dentre as manifestações mais comuns da cardiopatia reumática estão as valvulopatias. Essas são resultado de um processo inflamatório crônico do endocárdio valvar que leva a alterações anatômicas das valvas causando sua disfunção. A valva mitral é a mais frequentemente acometida³. O processo de espessamento dos folhetos com fusão comissural e de cordoalhas tendíneas leva à limitação da abertura valvar com estenose valvar⁴.

A estenose mitral gera um gradiente de pressão diastólico transvalvar causando aumento das pressões em átrio esquerdo e da vasculatura pulmonar com conseqüente hipertensão venocapilar pulmonar. Mais tardiamente, o aumento da pressão do átrio esquerdo é transmitida ao leito arterial pulmonar e ao ventrículo direito⁴. O remodelamento atrial com aparecimento de arritmias atriais são comuns na estenose grave e contribui para a piora hemodinâmica e surgimento de sintomas da doença^{4 5 6}.

O tratamento medicamentoso da estenose mitral visa apenas o alívio dos sintomas, sem impacto na mortalidade. O único tratamento que interfere na história natural da doença é a intervenção na valva, seja por cirurgia aberta ou procedimento percutâneo⁷. Atualmente, a valvuloplastia mitral percutânea tornou-se o método de escolha no tratamento de pacientes com estenose mitral sintomática e anatomia valvar favorável. O procedimento promove redução de 20% no gradiente transmitral médio e aumento de 100% na área valvar⁸ com sucesso entre 66% e 94% nas séries publicadas⁹⁻¹⁶.

Os fatores prognósticos reconhecidos na estenose mitral são a presença de sintomas, os gradientes transvalvares, a área valvar e o grau de hipertensão pulmonar.

Entretanto, discrepância entre os sintomas e os marcadores clássicos de gravidade da estenose mitral pode ocorrer. Pacientes com áreas valvares similares apresentam graus variados de limitação funcional, sugerindo que outros fatores possam estar envolvidos na fisiopatologia da expressão clínica da estenose mitral. Nesse contexto, recentemente, alguns estudos mostraram que a complacência das câmaras cardíacas esquerdas são os principais determinantes dos sintomas e dos níveis de pressão arterial pulmonar ¹⁶⁻¹⁸. Como a valvuloplastia mitral percutânea reduz os gradientes transvalvares e a pressão arterial pulmonar, é de se esperar que esse procedimento tenha influência na complacência das câmaras esquerdas. Thomas et al em 1988 ¹⁹ estudaram o efeito da VMP em 18 pacientes submetidos à VMP e verificaram um aumento expressivo da complacência atrial e uma diminuição da complacência ventricular após a VMP. Entretanto, esse estudo ocorreu ainda na experiência inicial com o procedimento em que os critérios de indicação e as taxas de sucesso não estavam claramente definidos. Além disso, o valor das alterações das complacências das câmaras esquerdas para se determinar melhora funcional não foi estudado.

Os termos complacência atrial, ventricular e atrioventricular são empregados para definir as complacências do átrio esquerdo (Ca), ventrículo esquerdo (Cv) e como o átrio e ventrículo comportam como dois capacitores em série, os valores recíprocos da Ca e Cv são somados para se obter a complacência atrioventricular (Cav). Nos pacientes com estenose mitral significativa e sem outras cardiopatias associadas, a Cav é ditada essencialmente pela Ca. Assim, no presente estudo a Ca será a variável de maior interesse analisada.

O objetivo desse estudo foi identificar o efeito do procedimento na complacência do átrio esquerdo, avaliando o impacto de suas alterações sobre a melhora da classe funcional ao final de 6 meses de seguimento.

2: REVISÃO DA LITERATURA

2.1: EPIDEMIOLOGIA

A cardiopatia reumática constitui complicação tardia secundária a faringoamigdalites pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A (EBGA), decorrentes de uma resposta imunológica exacerbada em indivíduos geneticamente susceptíveis¹. Apesar da reconhecida redução da sua incidência nas últimas décadas nos países desenvolvidos, a febre reumática permanece um sério problema de saúde pública em países em desenvolvimento¹. Em 2005, a Organização Mundial de Saúde (OMS) registrou cerca de 15,6 milhões de portadores de cardiopatia reumática crônica; com 300.000 novos casos/ano e 233.000 mortes/ano diretamente relacionadas à cardiopatia reumática crônica². Em 2011 a prevalência de cardiopatia reumática oscilou entre 68 a 3320 para cada 100.000 habitantes e a taxa de mortalidade ficou entre 1,2 e 23,8 para cada 100.000 habitantes, com dados variáveis entre os diversos países²⁰.

No Brasil é difícil determinar a incidência de faringoamigdalite causada pelo EBGA, bem como suas diversas complicações. De acordo com o último censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), estima-se que ocorram cerca de 10 milhões de faringoamigdalites estreptocócicas que geram aproximadamente 30.000 novos casos de febre reumática. Desses 15.000 poderiam apresentar envolvimento cardíaco²¹. A cardite reumática é a complicação da febre reumática com maior impacto na qualidade de vida e sobrevida, gerando elevado custo econômico e social^{1, 22}.

A valva mitral é a mais frequentemente acometida pelo processo reumático. Do ponto de vista patológico, ocorre espessamento dos folhetos com fusão das comissuras e de cordoalhas tendíneas, limitando a abertura valvar⁴. A intervenção na valva, especialmente, a plastia valvar percutânea, está indicada na estenose mitral grave com manifestações clínicas por ser a única opção capaz de alterar a história natural da doença valvar⁷.

2.2: FISIOPATOLOGIA DA ESTENOSE MITRAL E MARCADORES PROGNÓSTICOS

O orifício valvar mitral mede entre 4 a 6 cm² no adulto, ocorrendo redução progressiva na estenose mitral. Um orifício superior a 2,5 cm² não causa gradiente através da valva mitral²³. Por outro lado, área valvar mitral $\leq 1,5$ cm² ocorrerá elevação da pressão média capilar pulmonar suficiente para produzir dispnéia em atividades ordinárias⁵. Devido a esta redução da área valvar mitral, existe uma diminuição da pré-carga do ventrículo esquerdo. Também colabora para esta redução na pré-carga, o desenvolvimento de hiperresistência arteriolar pulmonar, à medida que a obstrução valvar se agrava. Ambos os fatores fazem com que o débito cardíaco na estenose mitral grave fique subnormal em repouso⁵ e não aumente adequadamente com o esforço⁶.

Princípios hidráulicos básicos mostram que a alta pressão capilar pulmonar resultante da estenose mitral grave, poderia causar um aumento passivo nas pressões arteriais pulmonares. Contudo, a maioria dos pacientes portadores de estenose mitral apresenta estas pressões mais elevadas que o esperado por estes princípios. Estima-se que a pressão média capilar pulmonar seja 10 a 15 mm Hg abaixo da pressão média da artéria pulmonar. Caso esta diferença seja maior que este valor, existe hiperresistência arteriolar pulmonar. Esta elevação na resistência arteriolar pulmonar se deve à constrição arteriolar pulmonar reativa e às modificações morfológicas na vasculatura pulmonar. Outro possível fator envolvido no desenvolvimento da hiperresistência seria a liberação de substâncias vasoativas como endotelinas²⁴.

As alterações patológicas que ocorrem na circulação pulmonar devido a estenose mitral são caracterizadas, inicialmente, por espessamento da camada média muscular das artérias e arteríolas pulmonares, seguido por espessamento intimal²⁵. Estas modificações são, na maioria das vezes, reversíveis com a redução da pressão capilar pulmonar e a conseqüente diminuição das pressões arteriais pulmonares. Casos onde ocorrem elevações mais importantes destas pressões, pode-se encontrar sinais de necrose fibrinóide e arterites, perda de células musculares lisas, deposição de fibrina e células inflamatórias na parede vascular²⁵.

O padrão de envolvimento patológico da valva mitral difere muito entre os pacientes acometidos. Do ponto de vista patológico, ocorre espessamento dos

folhetos, com fusão das comissuras e de cordoalhas tendíneas, com graus variados de calcificação dos folhetos, conferindo ao aparelho valvar mitral uma configuração semelhante a um funil^{26, 27}.

Arritmias atriais podem ocorrer em consequência do remodelamento estrutural e elétrico do átrio secundário à sobrecarga de pressão crônica imposta pela estenose mitral. A incidência da fibrilação atrial em pacientes com estenose mitral sintomática é de aproximadamente 30% a 40%. A presença desta arritmia aumenta o risco de embolia sistêmica, principalmente, o acidente vascular cerebral isquêmico⁴⁻⁶.

A estenose mitral é classificada em leve, moderada ou grave conforme o comprometimento hemodinâmico determinado através do gradiente médio transvalvar, da pressão sistólica na artéria pulmonar e da área valvar. A classificação da gravidade da estenose mitral está disposta na tabela abaixo²⁸.

TABELA 1 - Classificação da gravidade da estenose mitral

Gradiente médio (mmHg)	< 5	5-10	> 10
AVM (cm ²)	> 1,5	1,0-1,5	< 1,0
PSAP (mmHg)	< 30	30-50	> 50

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

Ref: (Nishimura RA et al, 2014).

Apesar de existir certa correlação entre a gravidade da estenose mitral e o grau de hipertensão arterial pulmonar, existe ampla variação entre níveis de pressões arteriais pulmonares relacionados a qualquer grau de obstrução²⁹. Muitas vezes, pacientes com pressão média capilar pulmonar acima de 20 mm Hg não desenvolvem hipertensão pulmonar.

A elevação crônica das pressões arteriais pulmonares produz inicialmente hipertrofia do ventrículo direito, como resposta adaptativa. Porém, com a evolução do processo, haverá surgimento de disfunção sistólica deste ventrículo, com regurgitação tricúspide funcional e posteriormente, sinais e sintomas de insuficiência do ventrículo direito. Porém, apesar do maior determinante da contratilidade do ventrículo direito ser a sua pós-carga, determinada pela pressão arterial pulmonar, não existe

correlação direta entre o grau de disfunção sistólica do ventrículo direito e os níveis pressóricos na artéria pulmonar ³⁰ .

Dessa forma, os determinantes do grau de hipertensão pulmonar na estenose mitral não estão claramente estabelecidos. Recentemente, a complacência atrioventricular vem se destacando como uma importante variável associada ao grau de hipertensão pulmonar e à capacidade funcional. ^{16, 17, 31} . Um aspecto intrigante no contexto da estenose mitral é a discrepância entre sintomas e gravidade da estenose, sugerindo que a complacência atrioventricular seria um fator determinante da apresentação clínica e progressão da doença. Recentemente, um estudo publicado pelo nosso grupo de pesquisa demonstrou que a complacência atrioventricular foi um determinante dos níveis de pressão na artéria pulmonar e um preditor independente de eventos adversos a longo prazo ¹⁶ . Como a intervenção valvar altera a progressão da doença, seria importante conhecer os efeitos da plastia valvar sobre a complacência das câmaras esquerdas, especialmente do átrio esquerdo.

2.2.1: COMPLACÊNCIA DAS CÂMARAS ESQUERDAS: ATRIAL, VENTRICULAR E ÁTRIO-VENTRICULAR

Entende-se por complacência, a relação entre o volume de uma câmara e a pressão exercida por esse volume na câmara ^{32, 33}. Assim uma câmara é muito complacente quando é capaz de receber maior quantidade de volume sem que haja significativo aumento de sua pressão. A medida da complacência do átrio ou do ventrículo isoladamente só pode ser obtida por técnicas invasivas ¹⁹. Com o ecocardiograma é possível obter uma medida não invasiva de um substituto das complacências isoladas: a complacência atrioventricular (Cn) que pode ser obtida pela fórmula $Cn = 1270 \times (\text{área valvar mitral pela planimetria} / \text{taxa de inclinação onda E do fluxo mitral (cm/s}^2))$ ³⁴. Esse parâmetro pode inferir a complacência atrial esquerda, mas apenas naqueles casos em que não coexistam condições que possam alterar a complacência do ventrículo esquerdo como doença coronariana, hipertensão arterial sistêmica ou, mesmo, o envelhecimento ¹⁹.

Os termos complacência atrial, ventricular e atrioventricular são empregados para definir as complacências do átrio esquerdo (Ca), ventrículo esquerdo (Cv) e como o átrio e ventrículo comportam como dois capacitores em série, os valores recíprocos da Ca e Cv são somados para se obter a complacência atrioventricular (Cav).

Estudos recentes demonstraram que a complacência atrioventricular (Cav) correlacionou com os níveis de hipertensão pulmonar ¹⁷ e capacidade funcional em pacientes com estenose mitral ^{16 18}. Apesar dessas importantes implicações de Cav, existem limitações para seu cálculo não-invasivo. Entretanto, poucos trabalhos estudaram as complacências atrial e ventricular isoladas, obtidas invasivamente.

As complacências atriais e ventriculares esquerdas isoladas obtêm-se através das seguintes fórmulas:

Ca (complacência atrial esquerda) = volume de ejeção/variação da pressão atrial esquerda durante a sístole ventricular

Cv (complacência ventricular esquerda) = volume de ejeção/ variação da pressão ventricular esquerda durante a diástole.

Cav (complacência atrioventricular) = $(1/Ca + 1/Cv)^{-1}$.¹⁹ Essa última fórmula é a maneira mais acurada de se calcular a complacência atrioventricular combinada e foi utilizada para validação dos valores obtidos pela fórmula não invasiva citada previamente³⁴. Objetivamente, a variação da pressão no átrio esquerdo durante a sístole ventricular pode ser obtida subtraindo o valor do nadir do descenso X do pico da onda V no registro de curva de pressão do átrio³⁵.

Vários trabalhos demonstraram que a complacência atrial medida invasivamente e a complacência atrioventricular medida não invasivamente têm impacto no prognóstico dos pacientes com estenose mitral grave^{18, 31, 36}. Esses parâmetros, quando baixos, estão relacionados a elevada pressão arterial pulmonar no repouso e no esforço, bem como a pior capacidade funcional^{36, 37} e uma maior necessidade de intervenção valvar mitral^{16, 38}.

2.3: ASPECTOS CLÍNICOS E DIAGNÓSTICOS

A estenose mitral manifesta-se clinicamente como dispnéia aos esforços, usualmente progressiva, podendo algumas vezes ser de caráter súbito, principalmente quando se desenvolve fibrilação atrial, durante gestação ou devido a um quadro infeccioso. Com a progressão da doença, existe elevação das pressões arteriais pulmonares e desenvolvimento de disfunção sistólica do ventrículo direito e surgimento de sinais e sintomas de congestão sistêmica.

Ao exame físico, pode-se encontrar a clássica *fácies mitrale*, hoje pouco comum, porque traduz doença em estágio avançado. Achados frequentes são a hiperfonese de primeira bulha cardíaca e o ruflar diastólico mitral. A presença do estalido de abertura mitral constitui o achado auscultatório mais específico da estenose mitral.

O eletrocardiograma pode estar normal ou apresentar sinais de sobrecarga atrial esquerda e, nos casos mais avançados, também sobrecarga ventricular direita. A fibrilação atrial é arritmia frequente nesta patologia.

O ecocardiograma é exame complementar de fundamental importância, permitindo obtenção de várias informações: 1- confirmar o diagnóstico; 2- avaliar a gravidade da doença, através do cálculo da área valvar mitral e dos gradientes transvalvares; 3- determinar as características anatômicas da valva mitral, com ênfase ao grau de espessamento e calcificação dos folhetos, de mobilidade valvar e de alteração do aparelho subvalvar, para se calcular o escore de Wilkins; 4- mensurar o tamanho das câmaras cardíacas; 5- avaliar a função de ambos os ventrículos; 6- calcular as pressões em artéria pulmonar; 6- detectar a presença de lesões valvares associadas; 7- avaliar complicações da doença, como trombo em átrio esquerdo e vegetações.

O ecocardiograma transesofágico não é rotineiramente empregado para avaliação da gravidade dessa patologia valvar. Seria indicado nos pacientes que irão submeter-se a valvuloplastia mitral percutânea e apresentam fibrilação atrial ou, apresentaram algum evento embólico, mesmo estando em ritmo sinusal, ou complementar ao ecocardiograma transtorácico com imagens inadequadas.

O ecocardiograma de estresse farmacológico com dobutamina mostrou-se útil para identificar pacientes portadores de estenose mitral com alto risco de desenvolver eventos (hospitalização, edema agudo pulmonar e arritmias supraventriculares), quando se detecta ao estresse farmacológico gradiente transvalvar médio ≥ 18 mm Hg, principalmente em portadores de estenose mitral de grau moderado ³⁹.

2.4: TRATAMENTO

2.4.1: CLÍNICO

O tratamento clínico objetiva aliviar os sintomas do paciente e melhorar sua qualidade de vida. Ele não muda a história natural da doença e não tem impacto sobre a mortalidade ou surgimento de complicações ^{7, 40-42}.

O tratamento sintomático baseia-se, sobretudo, na redução da pressão capilar pulmonar através de dois mecanismos. O primeiro consiste na redução das pressões de enchimento com o uso de diuréticos de alça e o segundo consiste no aumento do tempo de diástole permitindo melhor esvaziamento do conteúdo do átrio esquerdo no ventrículo esquerdo. Esse objetivo é atingido reduzindo a frequência cardíaca com o uso de drogas betabloqueadoras ^{40, 42}.

Outro nível de tratamento clínico da estenose mitral consiste no manejo das arritmias supraventriculares tão frequentes nessa condição clínica. A busca por atingir e manter o ritmo sinusal se mostrou infrutífero, sobretudo nos pacientes com maior grau de dilatação atrial ⁴³. Portanto, o tratamento deve se basear no controle da resposta ventricular com uso de beta bloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio, digitálicos e, em casos selecionados, amiodarona. Ainda, o manejo deve incluir a prevenção de fenômenos cardio embólicos através de anticoagulação com cumarínicos mantendo RNI entre 2 e 3 ^{44, 45}.

2.4.2: VALVULOPLASTIA MITRAL PERCUTÂNEA (VALVULOPLASTIA POR CATETER BALÃO)

Descrita primeiramente por Inoue em 1984, a valvuloplastia mitral percutânea (VMP) consiste na inserção de um balão via transeptal no orifício mitral e inflado sob pressão. O mecanismo primário pelo qual a VMP causa aumento da área valvar mitral é através da abertura das comissuras valvares que se encontram fundidas pelo processo reumático.

A valvuloplastia mitral percutânea por cateter balão tornou-se o método de escolha para o tratamento da estenose mitral moderada a grave em pacientes selecionados com anatomia valvar favorável. Os seguintes critérios de indicação do procedimento: Área valvar mitral (AVM) $< 1,5 \text{ cm}^2$, anatomia favorável à plastia, ausência de regurgitação mitral moderada a importante e ausência de trombo em átrio esquerdo. Além disso, paciente com pressão sistólica na artéria pulmonar (PSAP) $> 50 \text{ mmHg}$ no repouso ou $> 60 \text{ mmHg}$ no esforço, independente dos sintomas ou do ritmo cardíaco devem ser considerados para o procedimento ^{40, 46-48}.

Define-se como sucesso do procedimento, o alcance de uma área valvar mitral $\geq 1,5 \text{ cm}^2$, com nenhum grau de regurgitação mitral ou com uma regurgitação de grau ≤ 2 em 4 à angiografia (regurgitação leve). Esta definição de sucesso é atingida entre 66% e 94% nas séries publicadas ⁹⁻¹⁶. A ampla variação dessas taxas é dependente da população selecionada, especialmente do escore de Wilkins pré-procedimento e da experiência dos operadores. O procedimento promove redução de 20% no gradiente transmitral médio e aumento de 100% na área valvar ⁸.

As complicações do procedimento são: regurgitação mitral grave (0,3-3%), comunicação interatrial ($< 5\%$), perfuração do ventrículo esquerdo (0,5-4%), embolia sistêmica (0,5-3%), tamponamento cardíaco (1-2%) e morte (0-1,6%). A principal complicação tardia é a reestenose (10% em cinco anos), sendo que nos pacientes com idade igual ou inferior 18 anos, a incidência de reestenose é maior provavelmente devido a surtos de doença reumática repetitivos e na maioria das vezes subclínicos ⁴⁹.

Após a valvuloplastia mitral percutânea com sucesso, o estiramento atrial se reduz e a contração atrial torna-se mais eficaz, em presença de ritmo sinusal ⁵⁰. Existem poucos dados na literatura sobre as chances de conversão de fibrilação atrial após a valvuloplastia mitral percutânea. Em um estudo, nenhum paciente que apresentava fibrilação atrial converteu-se a ritmo sinusal após o procedimento ⁵¹.

Por outro lado, a valvuloplastia mitral percutânea com sucesso resulta em melhora imediata da função do ventrículo direito ^{17, 52, 53} devendo-se esta melhora à redução das pressões arteriais pulmonares, reduzindo-se assim a pós-carga deste ventrículo. A melhora nesta função tende a ocorrer não apenas imediatamente, pois a resistência vascular pulmonar continua a reduzir nos meses subsequentes ao procedimento. Entretanto, a melhora da função ventricular direita depende do grau de alterações estruturais presentes no momento da abertura valvar mitral, podendo ser pequena ou pouco expressiva caso a disfunção sistólica do ventrículo direito tenha longa duração.

Os efeitos da valvuloplastia mitral percutânea por balão sobre as complacências atrial (Ca) e ventricular esquerdas (Cv) medidas invasivamente por cateterismo ou sobre a complacência atrioventricular (Cav) medida não invasivamente por ecocardiograma não estão inteiramente definidos. O aumento da complacência atrial esquerda após valvuloplastia mitral percutânea com balão pode ser observado e foi um dos principais preditores da pressão no átrio esquerdo ⁵⁴. Uma série de casos mostrou redução da complacência atrioventricular medida ao ecocardiograma pós valvuloplastia mitral percutânea ⁵⁵ mas o “shunt” entre os átrios que ocorre após a punção septal representa um fator limitante para se calcular a Cav através do ecocardiograma logo após o procedimento. No entanto, há escassez de dados na literatura para confirmação dos efeitos da VMP sobre as complacências das câmaras esquerdas medidas invasivamente bem como não há definição dos principais preditores dessa resposta ou sua relação com a melhora sintomática dos pacientes.

A compreensão exata dos efeitos da valvuloplastia mitral percutânea não pode ser obtida sem entendermos com clareza seu efeito sobre as complacências das câmaras cardíacas esquerdas. Além disso, a resposta clínica ao procedimento é variável, já que alguns pacientes têm grandes melhoras nos parâmetros hemodinâmicos clássicos sem melhoras clínicas significativas e outros apresentam

melhora clínica sem alterações nos parâmetros hemodinâmicos. Assim, torna-se fundamental avaliar o efeito da VMP sobre as complacências das câmaras esquerdas para se entender o valor de suas alterações na melhora funcional a longo prazo dos pacientes.

3- OBJETIVOS

3.1) Geral

- Determinar o efeito imediato da valvoplastia mitral percutânea na complacência do átrio esquerdo

3.2) Específicos

- Correlacionar a variação da complacência atrial esquerda com os resultados imediatos após a VMP
- Identificar os fatores correlacionados à variação da complacência atrial após a valvuloplastia mitral percutânea por balão
- Determinar o impacto das alterações da complacência atrial na melhora da classe funcional durante o seguimento

4- METODOLOGIA

4.1) Seleção dos pacientes

Trata-se de estudo observacional, prospectivo. Foram incluídos todos os pacientes encaminhados ao Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Hospital das Clínicas da UFMG para realização de valvuloplastia mitral percutânea por balão no período de dezembro de 2012 a setembro de 2014 que apresentavam os seguintes critérios de inclusão:

- Idade entre 16 anos e 60 anos;
- Presença de estenose mitral reumática de grau moderado a importante, com área valvar mitral $\leq 1,5 \text{ cm}^2$;
- Indicação para intervenção valvar invasiva (presença de sintomas ou repercussão hemodinâmica com pressão sistólica em artéria pulmonar em repouso $\geq 50 \text{ mm Hg}$)
- Morfologia valvar favorável à realização da valvuloplastia
- Concordância voluntária e por escrito para participar do estudo.

Foram considerados os seguintes critérios de exclusão:

- Presença de contra indicação a valvuloplastia mitral percutânea (presença de trombo em átrio esquerdo, regurgitação mitral moderada ou grave associada, cifoescoliose torácica)
- Presença de outras cardiopatias que não a reumática
- Pacientes com anatomia valvar desfavorável, indicado o procedimento percutâneo por serem de alto risco cirúrgico.

4.2) Descrição dos procedimentos

Os procedimentos médicos foram todos realizados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG).

Os pacientes em ritmo sinusal e sem história de eventos cardioembólicos prévios e que, portanto, não estavam sob regime de anticoagulação ambulatorial foram submetidos rotineiramente a ecocardiografia transesofágica ao longo da semana como pacientes ambulatoriais e eram internados na manhã do dia do procedimento. Por outro lado, os pacientes que estavam em regime de anticoagulação plena eram internados de 5 a 7 dias antes do procedimento, tinham o derivado cumarínico suspenso na internação e substituído por heparina de baixo peso molecular que era mantida até o dia anterior ao procedimento. Esses pacientes eram submetidos ao ecocardiograma transesofágico até 48 horas antes do procedimento. O procedimento de valvuloplastia mitral percutânea por balão foi realizado no Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do HC/ UFMG após 8 horas de jejum e seguindo os seguintes passos.

Com o paciente em decúbito dorsal, foram puncionadas a veia femoral direita e a artéria femoral esquerda, sob anestesia local. Não foram utilizados sedativos ou anestésicos gerais, nem administrado suplementação de oxigênio rotineiramente. O procedimento seguiu as normas previamente descritas ⁵⁶.

Após as punções, foi introduzido um cateter pela veia femoral direita, progredindo até a veia cava superior e depois até a artéria pulmonar, para medidas de pressão e colheita de sangue para exames laboratoriais (gasometria arterial, eritrograma e BNP), visando cálculo de variáveis hemodinâmicas descritas abaixo. Outro cateter foi introduzido através da artéria femoral esquerda, via retrógrada, até a aorta ascendente, onde foram registradas suas pressões e colhido amostra para dosagem de gasometria arterial. Posteriormente o cateter progrediu até o ventrículo esquerdo, para registro de suas pressões. Então este cateter foi novamente posicionado na aorta ascendente, ao nível da valva aórtica, para servir de parâmetro para punção do septo interatrial. A punção do septo foi realizada, o cateter-balão dilatador foi posicionado dentro do átrio esquerdo, onde se registrou a pressão dentro desta câmara simultaneamente ao registro da pressão no ventrículo esquerdo. Calculou-se então o

gradiente transvalvar mitral, pela subtração desta pressão com a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo.

Utilizou-se exclusivamente o balão único de Inoue, que permite o controle preciso da extensão da dilatação, que foi então avançado através da valva mitral estenótica. Após o posicionamento do cateter através da valva mitral, o segmento distal (no ventrículo esquerdo) foi dilatado, seguido pelo segmento proximal (no átrio esquerdo). Isto permite que o balão seja mantido em uma posição fixa, fazendo com que o seu segmento médio (segmento dilatador), após breve insuflação, produza adequada abertura do orifício valvar mitral estenótico. O tamanho do balão e o diâmetro final do segmento dilatador foram calculados baseados na altura do paciente segundo a fórmula: $\text{Diâmetro do segmento dilatador} = (\text{Altura (cm)} / 10) + 10$ ^{57, 58}. Após cada dilatação valvar, o paciente era submetido à ecocardiografia transtorácica periprocedimento que tinha dois objetivos principais:

- 1) Determinação da área valvar mitral por planimetria
- 2) Determinação do grau de regurgitação valvar mitral

A partir da obtenção desses dados o resultado de cada dilatação era classificado nas seguintes categorias

- 1) Área valvar mitral $> 1,5 \text{ cm}^2$ sem aumento no grau de regurgitação mitral: dilatação era considerada bem sucedida e procedimento finalizado
- 2) Área valvar mitral $< 1,5 \text{ cm}^2$ com aumento significativo da regurgitação mitral que se tornava, ao menos moderada: procedimento era interrompido e considerado sem sucesso
- 3) Área valvar mitral $< 1,5 \text{ cm}^2$ sem aumento significativo da regurgitação mitral ou com aumento apenas discreto e predominantemente comissural: dilatação era considerada insuficiente. Acrescentávamos mais 1 mL de solução ao balão e realizávamos nova dilatação. Esse procedimento era repetido até que fossem obtidos os resultados 1 ou 2 ou até que a capacidade do balão fosse atingida.
- 4) Área valvar mitral $> 1,5 \text{ cm}^2$ com aumento significativo da regurgitação mitral que se tornava, ao menos moderada: procedimento era interrompido e considerado sem sucesso (subótimo).

Foram colhidas amostras de sangue (5 ml cada) em tronco da artéria pulmonar e aorta, antes e imediatamente após a realização da valvuloplastia, para dosagem de gases arteriais e saturação de oxigênio. Foi também colhida uma amostra de sangue venoso antes do procedimento para dosagem de eritrograma, para cálculo do débito cardíaco pelo método de Fick⁵⁹, e de BNP.

Foram realizadas medidas e registros dos seguintes dados hemodinâmicos, antes e imediatamente após a realização da valvuloplastia:

- Pressão sistólica, diastólica e média em artéria pulmonar;
- Pressão sistólica, diastólica inicial e diastólica final dos ventrículos direito e esquerdo;
- Pressão contínua em átrio direito e esquerdo;
- Pressão sistólica, diastólica e média em aorta.

Realizamos os cálculos das complacências atrial, ventricular e atrioventricular esquerdas pré e pós procedimento de acordo com as seguintes fórmulas^{19, 34, 59}.

DC (Débito cardíaco):

$$DC = 135 \times SC / 13,6 \times Hb (\text{Sat. O}_2 \text{ aorta} - \text{Sat. O}_2 \text{ AP}) \text{ (L/ min)}$$

Ca (Complacência atrial esquerda):

Ca = Volume sistólico (VS) / Variação da pressão atrial esquerda durante a sístole ventricular (mL/ mmHg)

Variação da pressão atrial esquerda durante a sístole ventricular (Var P AE):

$$\text{Var P AE} = \text{pico da onda V} - \text{nadir do descenso X (mmHg)}$$

Cv (Complacência ventricular esquerda):

Cv = Volume sistólico (VS) / Variação da pressão ventricular esquerda durante a diástole ventricular (mL/ mmHg)

Variação da pressão ventricular durante a diástole ventricular (Var P VE):

Var P VE = pressão diastólica final do VE (PD2 VE) – pressão diastólica inicial do VE (PD1 VE) (mmHg)

Cav (Complacência átrio ventricular):

$$C_{av} = (1 / C_A + 1 / C_V)^{-1} \text{ (mL/ mmHg)}$$

VS (Volume sistólico):

$$VS = \text{Débito cardíaco (DC)} / \text{Frequência cardíaca (FC)} \times 1000 \text{ (mL)}$$

* DC= Débito cardíaco; SC= superfície corpórea; Hb= hemoglobina sérica; Sat. O2= saturação de oxigênio; AP= artéria pulmonar

Após 24 horas de realização do procedimento era colhido uma amostra de sangue venoso em veia periférica (5 ml) para dosagem sérica de BNP e realizado novo ecocardiograma transtorácico para confirmação da efetividade do procedimento, afastar possíveis complicações e avaliação da função sistólica de ambos os ventrículos.

4.3) Considerações sobre as variações de pressão em átrio e ventrículo esquerdo

Todas as pressões invasivas obtidas durante o procedimento foram registradas em polígrafo, impressas e devidamente identificadas.

As variações de pressão nas câmaras esquerdas do coração foram obtidas a partir de registros em que constavam registro de eletrocardiograma na escala 1cm/1 mV e na velocidade de registro de 25 mm/s, além dos registros simultâneos das pressões em átrio e ventrículo esquerdo na escala 0,5 mmHg/1 mm.

O valor da variação da pressão no átrio esquerdo durante a sístole ventricular era obtido através de uma média aritmética simples de 5 ciclos cardíacos seguidos, caso o paciente estivesse em ritmo sinusal e de 10 ciclos cardíacos, caso ele estivesse em fibrilação atrial nos momentos dos registros. O mesmo critério foi utilizado para a medida da variação da pressão ventricular esquerda durante a diástole.

A variação da pressão no átrio esquerdo foi medida considerando o valor obtido pela subtração do valor da pressão no nadir do descenso X do valor da pressão no pico da onda V³⁵. Aplicando esse conceito ao ciclo cardíaco estamos considerando o aumento da pressão no átrio esquerdo causado pelo influxo de sangue proveniente das veias pulmonares no momento em que a valva mitral está fechada durante a contração ventricular. Como seria esperado, a presença de graus mais importantes de regurgitação mitral prejudicaria completamente a medição desses dados, no entanto, devemos nos lembrar que a presença de regurgitação mitral moderada ou grave é uma contra indicação ao procedimento percutâneo e, portanto, um critério de não inclusão em nosso trabalho. Finalmente, os casos que complicaram com regurgitação mitral moderada a grave pós procedimento foram considerados insucessos e incluídos na análise separadamente dos demais, considerado resultados desfavoráveis. Nos casos de fibrilação atrial em que as os descensos e picos não estavam claros consideramos a ascensão da pressão atrial durante a contração ventricular.

A variação da pressão no ventrículo esquerdo durante sua diástole foi obtida pela subtração da pressão no ventrículo esquerdo no início da diástole (PD₁VE) da pressão ao final da diástole (PD₂VE). Nos casos em que a PD₁VE era negativo no registro consideramos seu valor igual a zero.

Esses valores de variação de pressão, bem como os cálculos finais de DC, VS, Ca, Cv e Cav foram obtidos pelo pesquisador principal. Em seguida, todos esses dados foram calculados independentemente por outro pesquisador que não sabia a

identificação das curvas ou se elas representavam registros de pressão antes ou após o procedimento. Esses dados foram comparados para análise da variabilidade interobservadores.

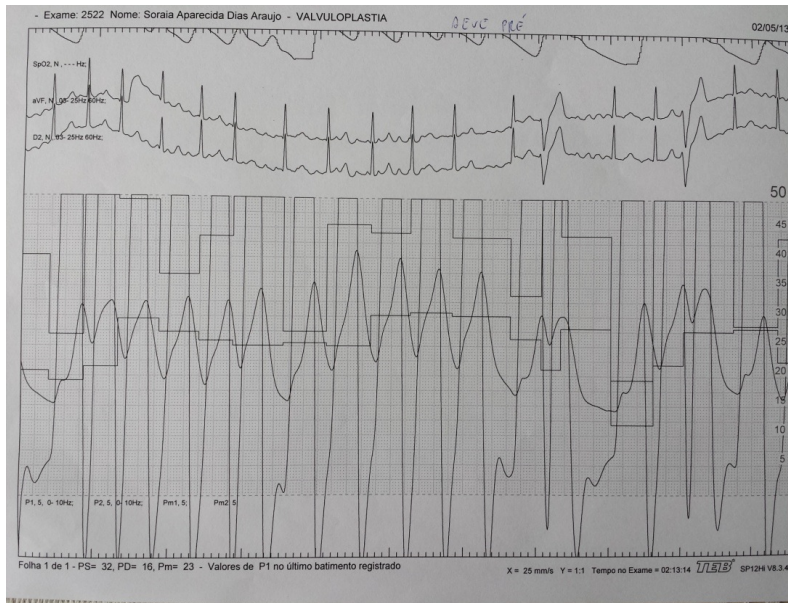


Figura 1: Registro contínuo e simultâneo de pressões em átrio e ventrículo esquerdo obtidos durante procedimento de valvuloplastia mitral percutânea por balão antes da dilatação valvar.

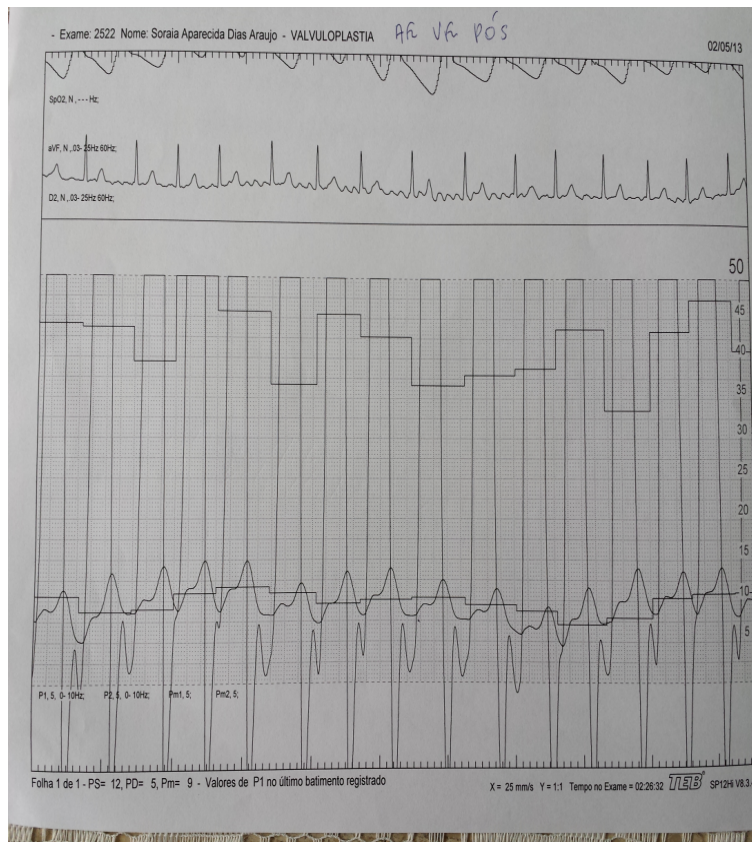


Figura 2: Registro contínuo e simultâneo de pressões em átrio e ventrículo esquerdo obtidos durante procedimento de valvuloplastia mitral percutânea por balão após dilatação valvar

4.4) Cálculo amostral

O cálculo da amostra foi feito utilizando-se o software G Power, versão 3.1.0. Baseando-se no estudo de Thomas et al ¹⁹ a complacência atrial esquerda em pacientes com estenose mitral antes da valvuloplastia foi de $3,5 \pm 0,3$ ml/mmHg. Estimou um aumento de 20% na complacência após o procedimento valvar. Dessa forma, considerando-se erro alfa de 0,05, poder estatístico de 95%, tamanho do efeito de 0,65, obteve-se uma amostra de 34 pacientes. Estimando-se a taxa de sucesso do procedimento em 80% e considerando que podem ocorrer complicações que alterariam a curva pressão-volume das câmaras cardíacas esquerdas, acrescentamos mais 20%, com o total de 41 pacientes.

5) RESULTADOS

Os resultados do estudo, nessa dissertação, serão apresentados sob a forma de artigo que será submetido à publicação conforme regra previamente acordada do Programa de Pós Graduação em Infectologia e Medicina Tropical - Cardiologia Tropical.

Impact of percutaneous mitral valvuloplasty on left atrial compliance in patients with rheumatic mitral stenosis

Guilherme Rafael Sant'Anna Athayde, MD^{1,2}; Bruno Ramos Nascimento, MD, PhD^{1,2}, Lucas Lodi-Junqueira, MD; PhD²; Juliana Rodrigues Soares, MD^{1,2}, William Antonio M. Esteves; MD¹; Maria Carmo Pereira Nunes, MD, PhD^{1,2}

Institutions:

1: Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

2: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

Address for correspondence: Prof. Maria Carmo P Nunes

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

Phone: +55 31 34099746 Fax: +55 31 34099437

Email: mcarmo@waymail.com.br

ABSTRACT

Background: Percutaneous mitral valvuloplasty (PMV) is the standard treatment option for severe mitral stenosis (MS) with hemodynamic and symptomatic improvement. The left chambers compliance has emerged as a new prognostic parameter in MS. However, the impact of PMV on atrial compliance is not well established. Therefore, this study aimed to determine the acute effects of PMV on left atrial compliance and whether its changes have any effect on the patient's functional capacity.

Methods: Ninety-four patients with severe MS and indication for PMV in the Hospital das Clínicas da UFMG were enrolled into the study. All echocardiographic and hemodynamic parameters were recorded before and immediately after the procedure. The endpoint was functional status at 6-month follow-up.

Results: The mean age was 43 ± 13 years, and 81 patients were female (86%). The procedure increased significantly the mitral valve area and decreased the transmitral gradient, left atrial and pulmonary artery pressures. In the overall population, the left atrial and the left atrioventricular compliance improved significantly from 6.79 [4.57-9.23] to 12.69 [7.34-26.88] mL/mmHg ($p < 0.001$) and 2.82 [2.02-4.08] to 3.21 [2.33-4.66] mL/mmHg ($p < 0.001$). The effects of PMV on left chambers compliances varied according to the results of the procedure. In the patients in whom the procedural results were considered suboptimal, the left chambers compliances did not change significantly. At 6-month follow-up, NYHA functional class improved from 2.4 ± 0.8 to 1.6 ± 0.7 ($p < 0.001$), whereas it remained unchanged or worsened in 28 patients (30%). Of these 28 patients, 4 underwent MV replacement and 2 died. By the multivariate logistic regression analysis, percentage changes of Ca immediately after PMV was independently associated with functional improvement (adjusted odds ratio [OR] 0.67; 95% confidence interval [CI95%] 0.45 to 0.97; $p = 0.036$), after adjusting for immediate procedural results, including postprocedural mitral valve area, systolic pulmonary artery pressure, mean transvalvular gradient and mitral regurgitation.

Conclusions: The PMV improved significantly the left atrial and left atrioventricular compliance and this was correlated to the improvement of the symptoms at 6-month follow up, independently of other hemodynamic data of the severity of MS.

INTRODUCTION

Rheumatic heart disease (RHD) is still an important cause of cardiac morbidity and mortality in underdeveloped countries, especially in Africa, Asia and South America^{1, 2}. The most common clinical presentation of RHD is the valvulopathy and, among the patients with valve involvement, mitral stenosis (MS) is the most predominant manifestation affecting about a quarter of the patients³⁻⁵.

Several factors have been associated with clinical presentation and outcome in MS. The most important are transmitral pressure gradients, pulmonary artery pressure, and mitral valve area⁶, which are used as indication criteria for mitral valve interventions. However, exercise capacity and pulmonary hypertension may be not consistently related to the standard measurements of MS severity. Left heart compliance has been reported to be a new parameter that could explain some discrepancies between the severity of obstruction and symptoms⁷⁻¹⁰

Percutaneous mitral valvuloplasty (PMV) has become the preferred treatment in selected MS patients that results in a significant increase in mitral valve area and reduction of left atrial pressure and transmitral gradients, with improvement in symptoms. However, the extent of clinical improvement may not be uniquely determined by the magnitude of decrease of transmitral gradient and increase in valve area, but reflect a combination of hemodynamic parameters. Some patients achieve the best immediate results after PMV but evolving with no improvement in functional capacity. In this context, the changes in the left atrial compliance after the procedure may have the potential role in predicting further clinical outcomes. However, the effects of acute decrease of left atrial afterload on left chambers compliances are not well established. Therefore, the aim of this study was to determine the acute effects of PMV on left atrial compliance and whether the changes in left atrial compliance can predict functional improvement in a medium-term follow up.

METHODS

Study population

Ninety-four consecutive patients who underwent PMV between January 2012 and July 2014 for severe symptomatic rheumatic MS at Hospital das Clínicas of the Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) were enrolled. Patients were referred for PMV according to the 2008 focused updates of 2006 ACC/AHA guidelines based on MS severity and symptoms. We included patients with mitral area $\leq 1.5 \text{ cm}^2$ and NYHA functional class III/IV or class II with favorable anatomy for the procedure⁶. In addition, asymptomatic patients with severe MS and pulmonary hypertension at rest or during exercise, who were suitable for the procedure, were also included.

Exclusion criteria included presence of other hemodynamically significant valve disease, or systemic disease that could independently affect the compliance of the heart chambers. Moderate or severe tricuspid regurgitation was not an exclusion criterion. The Institutional Review Board of the Federal University of Minas Gerais in Brazil approved the study protocol.

Echocardiographic evaluation:

A standard transthoracic 2D echocardiogram was performed prior to and within 24 to 48 hours after PMV using commercially available equipment (iE33, Philips Medical Systems, Andover, MA) according to recommendations of the American Society of Echocardiography¹¹. A single investigator, blinded to clinical data, performed all measurements.

Mitral valve morphology was evaluated using the scoring system outlined by Wilkins and colleagues. Valve leaflet thickening, mobility, calcification and subvalvular thickening were graded on a scale of 1 to 4 based on the severity of the lesion¹². Mitral valve area (MVA) was measured using direct planimetry¹³. Peak and mean trans-mitral diastolic pressure gradients were measured from Doppler profiles recorded in the apical four-chamber view. The presence and severity of mitral regurgitation was evaluated according to currents guidelines¹⁴. The tricuspid regurgitant velocity was recorded with continuous-wave Doppler imaging and used to determine the systolic pulmonary artery pressure using the modified Bernoulli equation assigning a value of 10 mmHg to account for right atrial pressure. Left atrial

(LA) volume was assessed by the biplane area-length method from apical 2 and 4-chamber views. All results were based on the average of three measurements for patients in sinus rhythm and five measurements for patients in atrial fibrillation.

Transesophageal echocardiography was performed in all patients with atrial fibrillation or with previous embolic events to exclude left atrial and left atrial appendage thrombus

Percutaneous mitral valvuloplasty:

Patients who were not on anticoagulation were admitted in the morning of the PMV and the ones who needed anticoagulation were admitted 5 days prior to the procedure so low molecular weight heparin could be started as Warfarin was discontinued. All the PMVs were conducted in the Interventional Cardiology Department of the HC-UFGM according to the technique described by Inoue¹⁵. Sedation and oxygen supplementation were used only when strictly necessary.

Standard hemodynamic measurements of the aorta, the left ventricular, left atrial, right ventricular, right atrial and pulmonary artery pressures were recorded before and immediately after the procedure. Cardiac output was determined by the Fick method¹⁶.

After each balloon dilatation, a periprocedural transthoracic echocardiogram was performed in order to evaluate the MVA and the degree of mitral regurgitation. When the MVA was increased to $>1.5 \text{ cm}^2$ without increasing the degree of regurgitation the procedure was finished and considered successful. When an increase of the degree of mitral regurgitation to $\geq 3+$ was observed, despite the MVA, the procedure was interrupted and considered unsuccessful. Finally, when the MVA did not increase and neither did the degree of regurgitation a new dilatation was performed with an increase in 1 mL in the volume of the balloon. This procedure was repeated until a significant increase in the MVA or in the degree of regurgitation was observed.

Blood samples were collected from the aorta and pulmonary artery before and after the valvular dilation with measurements of red blood cell count and blood gas analysis for the calculations of the cardiac output and resistances. During the procedure we obtained continuous records of the pressure in aorta, pulmonary artery,

right ventricle, right atrium and simultaneous records in the left atrium (LA) and left ventricle (LV). Based on these data we made the following calculations:

a) $CO = 135 \times BSA / 13,6 \times Hb (\text{Sat. O}_2 \text{ aorta} - \text{Sat. O}_2 \text{ pulmonary trunk}) (L/\text{min})$

b) $SV = CO \times 1000/\text{heart rate (mL)}$

c) $Ca = SV/\text{left atrial pressure rise during ventricular systole (peak of the V wave} - \text{nadir of the X descent)} (mL/\text{mmHg})$

d) $Cv = SV/\text{left ventricular pressure rise during ventricular diastole (end diastolic LV pressure} - \text{initial diastolic LV pressure)} (mL/\text{mmHg})$

e) $Cav = (1 / Ca + 1 / Cv)^{-1} (mL/\text{mmHg}) *$

- CO: Cardiac output; BSA: body surface area; Hb: hemoglobin; Sat. O₂: oxygen saturation; PT: pulmonary trunk; SV: systolic volume; HR: heart rate; Ca: left atrial compliance; Cv: left ventricular compliance; Cav: net atrioventricular compliance.

The left atrial and left ventricular pressure variations were measured in continuous and simultaneous pressure recordings of these chambers which were obtained in a scale of 0.5 mmHg/ mm (Figures 1 and 2). Intra and inter-observer reproducibility of these measurements were evaluated. They were obtained in another moment by the main investigator and by a second investigator blinded to the identification of the curves and the status of the patient.

Procedural success and endpoint definitions

Procedural success was defined as an increase $\geq 50\%$ of mitral valve area or a final area $\geq 1.5 \text{ cm}^2$, with no more than one grade increment in MR severity assessed by transthoracic echocardiography 24 hours after the procedure¹². The reference measurement for MVA was two-dimensional planimetry¹³. The main outcome of this study was functional status at 6-month follow-up, defined as an improvement in NYHA functional class by ≥ 1 score. Patients who presented worsening in functional

class with subsequent need of mitral valve replacement or died during this period were considered in the analysis.

Statistical analysis

All analyses were performed on the software SPSS 20.0 IBM Statistics for Mac OSX (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Categorical variables, expressed as numbers and percentages, were compared using chi-square test. Shapiro-Wilk test was performed to evaluate the distribution of the continuous variables, expressed as mean \pm standard deviation or median and interquartile range (Q1- Q3) as appropriate. To evaluate the effects of PMV on left atrial compliance we compared the values obtained before and after the procedure using the paired Student's t-test (normal distribution) and the Wilcoxon paired test (non-normal distribution). Variations (pre/post) were expressed as delta values.

Sample size calculation was done using the G-Power software, version 3.1.0 (Universität Düsseldorf, Germany). Based on published data¹⁷ we estimated a 20% increase in Ca after PMV. Considering alpha error=0.05, statistical power of 95% and effect size=0.65 we obtained a sample of 34 patients. Considering possible losses, another 20% were added, totaling 41.

Reproducibility of Ca and Cv were assessed by the intraclass correlation coefficients and Bland-Altman method in a random sample of 10 patients. Logistic regression analysis was used to identify the factors associated with percentage changes of Ca after the procedure. In addition, to establish the factors independently correlated with NYHA functional class (independent variable) changes we used multivariable logistic regression analysis. A two-tailed significance level of 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Ninety-four patients were considered for analysis, with mean age of 43 ± 13 years; 86% were female. The majority of the patients were in NYHA class II and III (78%) while 7 patients (7%) were in class IV at the time of the procedure. Atrial fibrillation was present in 22 patients (23%) at enrollment. Baseline clinical characteristics of the study population are presented in Table 1. Optimal immediate results were obtained in 73 patients (78%). Of the 21 patients with poor immediate results, insufficient valve opening (5 patients, 5%), and increase in MR grade (16 patients, 17%) were the most frequent causes. Four patients required emergency mitral valve replacement because of severe MR.

There was a significant increase in the cardiac output as well as a significant decrease in the mean pulmonary artery pressure (mPAP) and left atrial (LA) mean pressure after PMV. There was no change in the mean aortic pressure or in the LV stroke index (LVSi). Pulmonary resistance remained unchanged and systemic resistance was reduced. As expected, we observed a significant increase in MVA and a decrease in the mean and peak transmitral pressure gradients. LA size and serum BNP levels decreased as well. The LV ejection fraction (LVEF) did not change significantly. Table 2 shows the effects of PMV on echocardiographic and hemodynamic parameters.

In the overall patient's population, PMV had remarkable effects on Ca, which improved from 6.79 [IQR 4.57-9.23] mL/mmHg pre procedure to 12.69 [7.34-26.88] mL/mmHg immediately post PMV. Cav also increased significantly, whereas Cv did not alter. Table 2 summarizes the results of PMV on left chambers compliances. There was no difference in Ca values between patients with atrial fibrillation or sinus rhythm.

The effects of PMV on left chambers compliances varied according to the results of the procedure. In the patients in whom the procedure was successful, as previously defined, we noticed a significant improvement of Ca and Cav, while in those whose results were considered suboptimal the left chambers compliances did not change significantly. Table 3 and Figure 3 show the changes in compliances according to the results of PMV.

We also examined the factors associated with percentage changes of Ca after the procedure. Sixty-four patients (68%) had an increase of $\geq 50\%$ of Ca after the procedure compared to baseline, and the variables associated with this elevation reflect the results of the PMV, including the degree of mitral regurgitation, pulmonary artery pressure and mean gradient. The factors associated with percentage changes of Ca post PMV are shown in Table 4. In the multivariate analysis, post procedural mean pressure gradient was the only variable that remained in the model (adjusted OR 0.778; 95% CI 0.635 – 0.954, $p=0.016$).

Clinical improvement following PMV

At baseline and 6-month follow-up, the clinical status of the patients was assessed. In the overall patients, NYHA functional class improved from 2.4 ± 0.8 to 1.6 ± 0.7 ($p<0.001$), whereas it remained unchanged or worsened in 28 patients (30%). Of these 28 patients, 4 underwent MV replacement and 2 died. The remaining 66 patients had symptomatic improvement. The patients with the greatest improvements in Ca immediately after PMV were also those who had the most marked symptomatic benefit (Figure 4).

By the multivariate logistic regression analysis, percentage changes of Ca immediately after PMV was independently associated with functional improvement (adjusted odds ratio [OR] 0.67; 95% confidence interval [CI95%] 0.45 to 0.97; $p=0.036$), after adjusting for immediate procedural results, including postprocedural mitral valve area, systolic pulmonary artery pressure, mean transvalvular gradient and mitral regurgitation. There was no association between changes in serum BNP levels and Ca.

Reproducibility

For Ca and Cv measurements the 2 independent observers achieved a high level of agreement. The intraclass correlation coefficients for Ca were 0.992 for interobserver and 0.998 for intraobserver variability, and for Cv were 0.982 for interobserver and 0.983 for intraobserver variability. We also evaluated the inter and intraobserver

agreement using the Bland-Altman statistic (Figure 5), which showed a good reproducibility.

DISCUSSION

Our findings, based on a considerable sample of patients with MS, suggest that PMV has marked effects on hemodynamic parameters, and improves significantly left chambers compliances. Moreover, this effect seems to be more pronounced in the patients with the greatest functional improvement, and is reinforced by the multivariate model that highlights Ca change as an independent predictor of NYHA class improvement. These results, based on invasive hemodynamic assessment, are in accordance with previous data derived from echocardiographic measurements and support the hypotheses about the prognostic significance of left chambers compliances on early and late outcomes in patients undergoing PMV.

Regarding the study sample, our population or consecutive patients was in accordance with the global epidemiology and correspondent to the biggest series in MS in the world. Most of the patients were female and one quarter had atrial fibrillation as was observed in other studies⁶. The majority of them was symptomatic and had a favorable anatomy for the PMV, according to current guidelines. Optimal interventional techniques were guaranteed¹⁵, including echocardiographic guidance in all cases, avoiding any biases regarding these points, and we achieved a high success rate, which superimposes other series around the world¹⁸⁻²¹.

For a deeper analysis of procedural success, we first evaluated the effects of PMV on several echocardiographic and hemodynamic parameters known to be associated with the prognosis of MS patients, in order to establish the efficacy of the procedure in our series. The effects of the PMV on MVA as well as on the peak and mean transmitral gradient and left atrial dimensions were significantly positive, as expected from other studies' data, and reinforcing our optimal immediate results¹⁸⁻²³. Although there is published evidence of decrease in pulmonary vascular resistance after PMV²⁴, this effect was not demonstrated in our sample. The effects on the levels of BNP, on the other hand, were remarkable: serum levels decreased post procedure, suggesting a marked relief of chamber overload (i.e. left atrium) what is consistent with previous studies, especially in patients in sinus rhythm²⁵. Thus, the success PMV was supported by several parameters that confirm the positive effects of the procedure on a representative sample. These observations make the results on left chamber compliances more reliable.

Effects of PMV on left chambers compliances

Although other studies have evaluated the response of the noninvasive net atrioventricular compliance (Cn) to PMV²⁶ this was the first large series to evaluate the effects on the left chambers compliances measured invasively – with very reproducible results. All the other studies to date have been using Cn as a surrogate for Ca^{7, 26-28}. This is considered a major limitation of all these studies once they have to consider that left ventricular compliance is normal which is not always true. This study overcomes this limitation by measuring directly the Ca, which seems to have important physiopathologic implications in severe MS, both to explain individual propensity to symptoms and as a possible prognostic tool after intervention. The Cn invasively measured - Cav in our study - had comparable values obtained non-invasively in other studies^{8, 9, 27}. However, the Cav values pre- PMV (2.82mL/mmHg) found were relatively smaller than 4mL/mmHg, a threshold previously demonstrated to define valvular intervention in a population with severe MS²⁷.

The study proposes some answers to the effects of PMV on the left chambers compliances. We observed that Ca had a more pronounced improvement of 87% and Cav improved by 14%. The latter is completely explained by the former, once Cv was not significantly affected by the procedure. We can conclude that the function of the left atrium as a reservoir is improved by the PMV as previously demonstrated²⁶.

From to the previously well-established criteria for success of PMV⁶ it is known that patients with greater MVA and smaller mean transmitral gradients after the procedure are those who have the best prognosis²⁹. Our study showed that the successful procedure produces the greatest improvement in Ca and Cav. The suboptimal procedure does not change these parameters significantly and this can be one of the reasons why those patients have a worse prognosis in the follow-up. Thus, further cohorts must be warranted to evaluate the incorporation of such compliance variables into current prediction models for MS.

Compliance and functional capacity

Several studies have demonstrated the importance of noninvasive Cn on different parameters of patients with severe MS. Cn has been associated to the level of pulmonary hypertension and also to the functional capacity⁷⁻¹⁰. It has been

demonstrated that patients with the same transmitral gradient and the same MVA have different levels of symptoms according to Cn values. Those patients with the lowest levels of Cn are the most symptomatic¹⁰ and also seem to be those with the smallest $VO_2 \max$ ⁸. Thus, the association between low Cn and worst functional capacity are well established. It would be expected that the patients who had improvement of this parameter and especially of its main determinant - Ca - would have the greatest benefits in functional improvement. Our study found compelling evidence of this assumption, since it was demonstrated that patients who have the best improvement in NYHA CF in our median 6-month follow up were those who experienced the highest elevation of Ca.

Also, in accordance to previous evidences that the functional capacity, the degree of valvular regurgitation, the transmitral pressure gradient and the left atrial pressure immediately after the procedure are the most important determinants of the good results in a mid-term follow up²⁹, this study showed that the change in Ca immediately after PMV associated positively with improvement in functional capacity, independently of other relevant parameters in the multivariate model.

Limitations

The most important limitation of our study is that it was done in a single center. Although two independent members of the team evaluated the curves and they were separately validated, a complete blinding of the groups was impossible.

Hemodynamically, the analysis of CO can be influenced by the shunt derived from the atrial septal defect created during PMV, once it was not occluded by a compliant balloon during blood sampling. Although the discontinuity of the septum is very small, the slight shunt may lead to inaccuracies. Finally, as the post-procedure echocardiogram was performed 24 to 48h post-PVM, the comparability of invasive and non-invasive variables (except for MVA and transmitral gradients, that were evaluated during the procedure) may be affected.

Clinical implications

Currently the results of PMV are still evaluated considering MVA and the transmitral gradient, which are not the best predictors of symptomatic improvement. Although the pulmonary artery pressure is an important predictor of exercise capacity in MS, its measurement immediately after the PMV does not seem to be a successful criteria and its change does not correlate with functional capacity improvement^{8, 10}. In our study Ca and Cav invasively measured were improved in patients who have undergone PMV especially in those with absolute successful interventions, and the ones who had the greatest change in these compliances experienced the best functional improvement. These evidences show that the improvement of Ca detected immediately after PMV might be an important predictor of symptom-free evolution in a mid to long-term follow up.

CONCLUSIONS

The study showed a representative population of patients with MS and clinical indication of PMV, in which the procedure was successful in the majority of patients and produced the expected effects on the classical prognostic markers of the disease. The results showed that Ca and Cav were improved by PMV and the greatest improvements in Ca compliance were demonstrated in the patients who experience the greatest clinical improvement. Multivariate analysis showed that the percent change in Ca after the procedure was an independent predictor of NYHA functional class improvement. Although these results are preliminary and limited to one center, they allow us to consider Ca as an important prognostic marker in MS, and its significant association with clinical improvement in a mid-term follow up may encourage the incorporation of this parameter in prognostic tool scores.

Tables:**Table 1:** Baseline Characteristics of the Study Population.

Variables		Value
Clinical data		
Age (years)		43 ± 12
Body surface area (m ²)		1.64 ± 0.2
Female gender (n/%)		81 (86)
NYHA functional class	I	14 (15)
	II	40 (42.5)
	III or IV	40 (42.5)
Atrial fibrillation (n/%)		22 (23)
Heart rate (bpm)		73.9 ± 15.0
Systolic blood pressures (mmHg)		112.3 ± 17.6
Diastolic blood pressures (mmHg)		72.2 ± 10.0
Medication		
Diuretics		77 (70)
Beta-blockers		70 (74)
Anticoagulants		26 (28)
Aspirin		14 (15)
Echocardiographic data		
LV end-diastolic diameter (mm)		48.1 ± 6.1
LV end-systolic diameter (mm)		31.2 ± 5.0
LV ejection fraction (%)		62.9 ± 7.3
Wilkins score (total of points)		7 ± 1.5
Moderate-to-severe tricuspid regurgitation (n/%)		15 (16)

Abbreviations: LV=left ventricular; NYHA=New York Heart Association. Data are expressed as the mean value ± SD or number (percentage) of patients.

Table 2: Echocardiographic and hemodynamic data of the overall population pre and post PMV

Variables	Pre	Post	P value
Echocardiographic data			
Left Atrial diameter (mm)	50 [45- 52]	47 [44- 51]	<0.001
Mitral peak gradient (mmHg)	19.59± 7.25	12.03± 4.26	<0.001
Mitral mean gradient (mmHg)	11.41± 5.06	5.72 ± 2.60	<0.001
Mitral valve area [†] (cm ²)	0.93± 0.26	1.63 ± 0.24	<0.001
Hemodynamic data			
Left atrial pressure (mmHg)	26.2 ± 8	17.3 ± 5.5	0.0001
Mitral gradient (mmHg)	14.2 ± 7.1	3.7 ± 3.9	<0.001
SPAP (mmHg)	53.3 ± 19.1	45.1 ± 14.6	<0.001
MPAP (mmHg)	34.9 ± 12.9	29.3 ± 10.3	<0.001
LV end-diastolic pressure (mmHg)	10.7 ± 4.3	12.9 ± 4.4	<0.001
Aortic pressure (mmHg)	88.6 ± 14.1	90 ± 14.5	0.29
SVR (dynes.sec/cm ⁻⁵ /m ²)	1472.8 [1052/1901]	1359.6[1046/1809]	0.033
PVR (dynes.sec/cm ⁻⁵ /m ²)	141.4 [69/310]	185.1 [110/296]	0.056
Cardiac output (L/min)	3.9 ± 1.3	4.3 ± 1.3	0.001
Cardiac index (L/min/m ²)	2.9 ± 0.8	3.1 ± 0.9	0.027
Compliances			
Ca (mL/mmHg)	6.79 [4.57-9.23]	12.69 [7.34-26.88]	<0.001
Cv (mL/mmHg)	5.41 [3.64-7.87]	4.73 [3.36- 6.75]	0.08
Cav (mL/mmHg)	2.82 [2.02-4.08]	3.21 [2.33-4.66]	<0.001

Data are expressed as the mean value ± SD when the data has a normal distribution or as the median [interquartile range] when the data has a non normal distribution

SPAP= systolic pulmonary artery pressure, MPAP= mean pulmonary artery pressure, LV= left ventricle, SVR= systemic vascular resistance, PVR= pulmonary vascular resistance, Ca = left atrial compliance, Cv = left ventricular compliance, Cav = net left atrioventricular compliance.

Table 3: Compliances of the left heart chambers pre and post PMV according to the immediate results

Variables	Pre	Post	P value
Successful procedure (n=73)			
Left atrial compliance (mL/mmHg)	6.6 [4.4-9.0]	13.7 [7.7-26.1]	<0.001
Left ventricular compliance (mL/mmHg)	5.7 [3.5-7.9]	5.0 [3.3-6.9]	0.155
Net atrioventricular compliance (mL/mmHg)	2.7 [1.9-4.0]	3.4 [2.5-5.0]	<0.001
Suboptimal results* (n=21)			
Left atrial compliance (mL/mmHg)	7.9 [5.4-18.0]	8.7 [4.4-45.0]	0.148
Left ventricular compliance (mL/mmHg)	5.2 [3.7-7.8]	4.0 [3.2-6.7]	0.326
Net atrioventricular compliance (mL/mmHg)	3.1 [2.3-4.5]	2.8 [1.9-3.9]	0.877

*Either because of insufficient valve opening or greater than one grade increase in MR assessed by echocardiography 24 hours after the procedure.

Table 4: Factors associated with percentage changes of Ca post PMV*

Covariates†	Odds ratio	(95% CI)	P value
Mitral regurgitation severity	0.467	0.237 – 0.919	0.028
SPAP (mmHg)	0.958	0.921 – 0.996	0.030
Mean pressure gradient (mmHg)	0.775	0.632 – 0.950	0.014
Procedural success	0.196	0.061 – 0.624	0.006

*defined as an increase of $\geq 50\%$ of Ca after the procedure compared to baseline

† measured after the PMV

Figures:

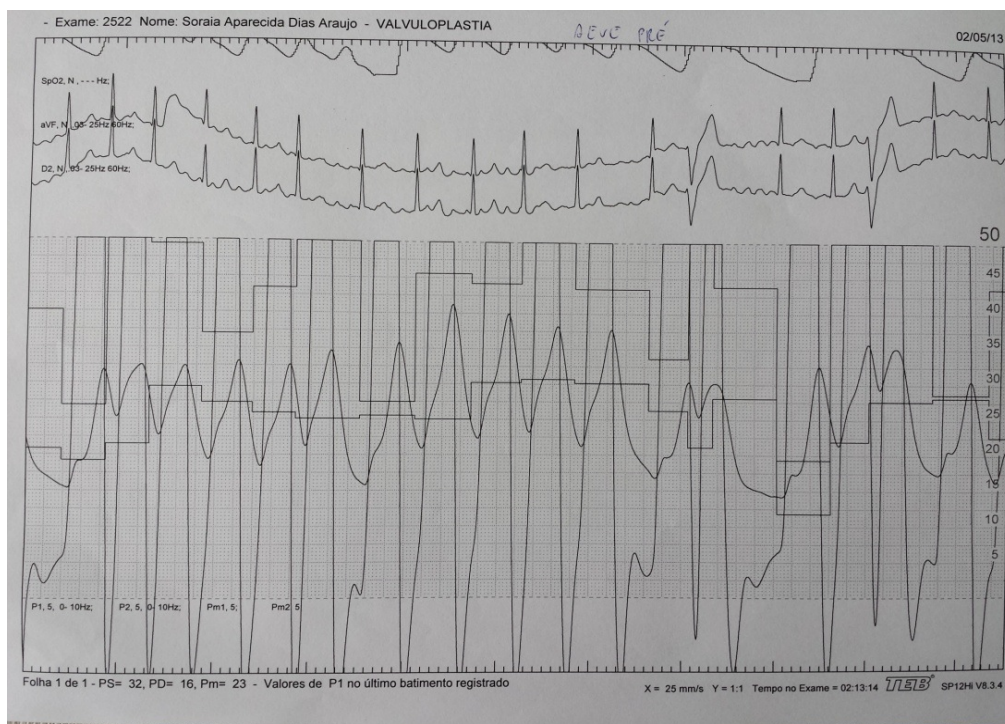


Figure 1: Simultaneous LA and LV pressure recordings of a patient before the valvular dilatation used for measurement of left chambers compliances prior to the procedure.

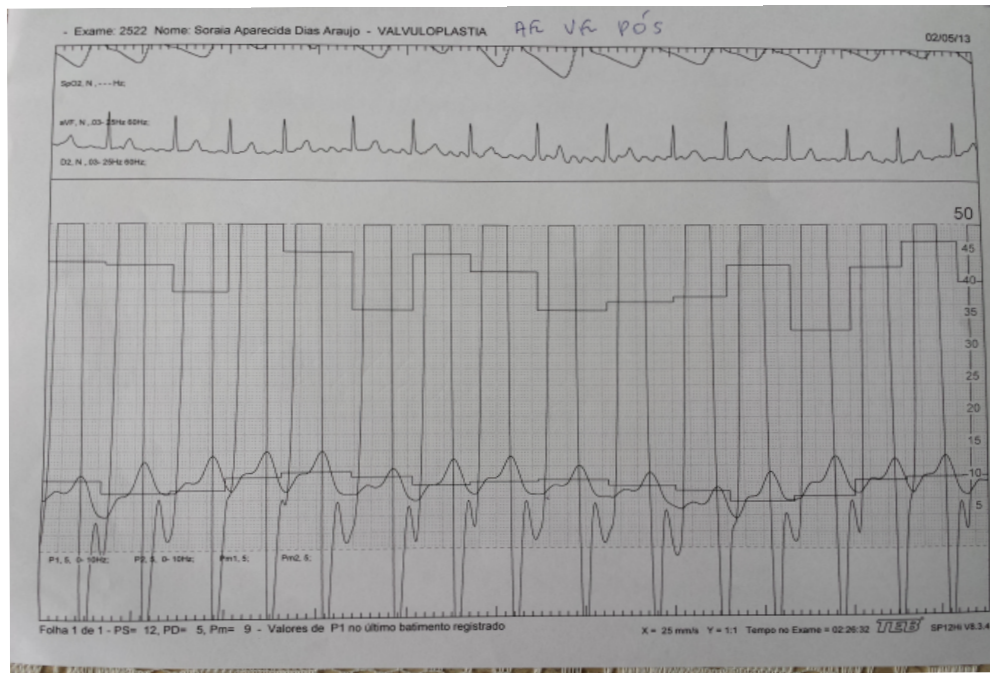


Figure 2: Simultaneous LA and LV pressure recordings of a patient immediately after the valvular dilatation used for measurement of left chambers compliances after the procedure.

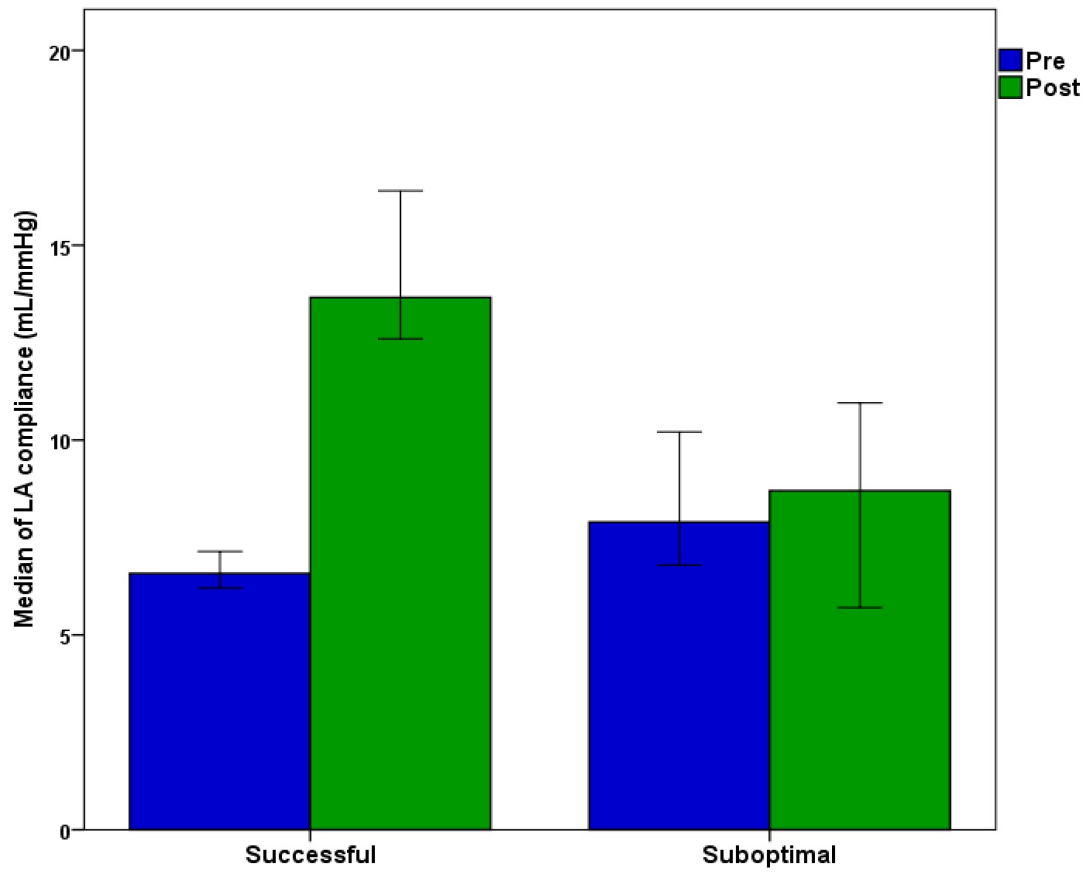


Figure 3: Changes in LA compliance according to the immediate results of the PMV.

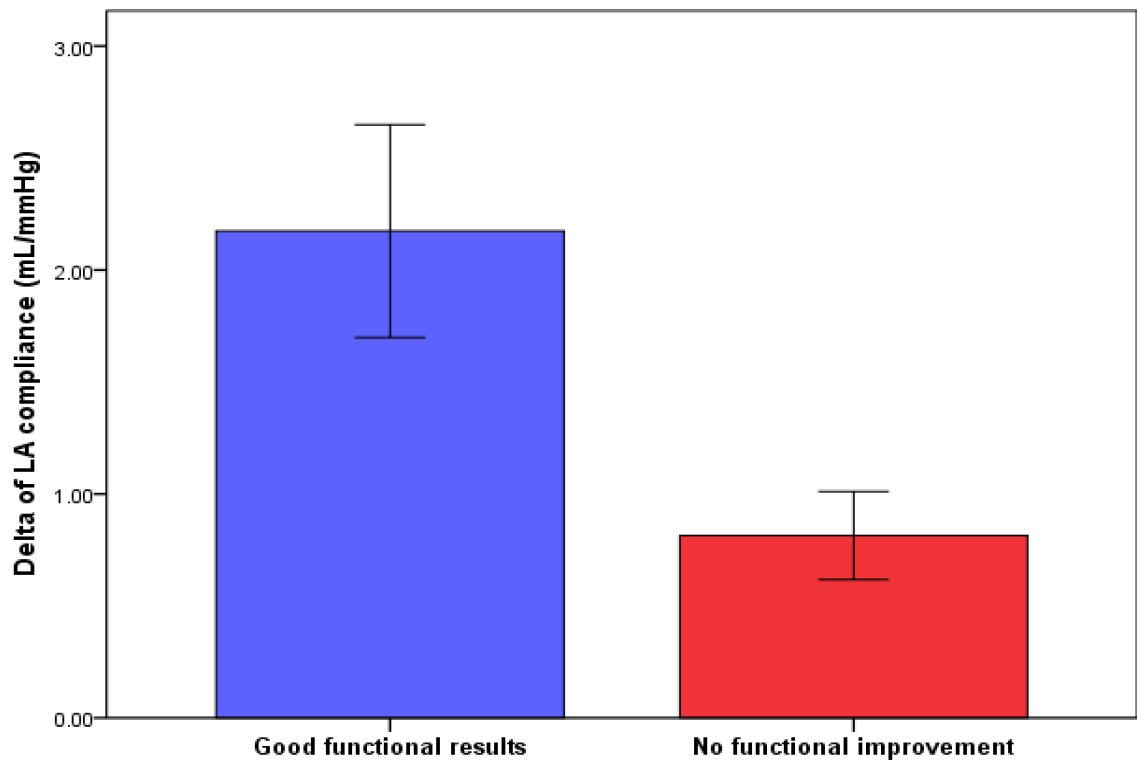


Figure 4: NYHA functional class at 6 months follow-up and changes in LA compliance after PMV.

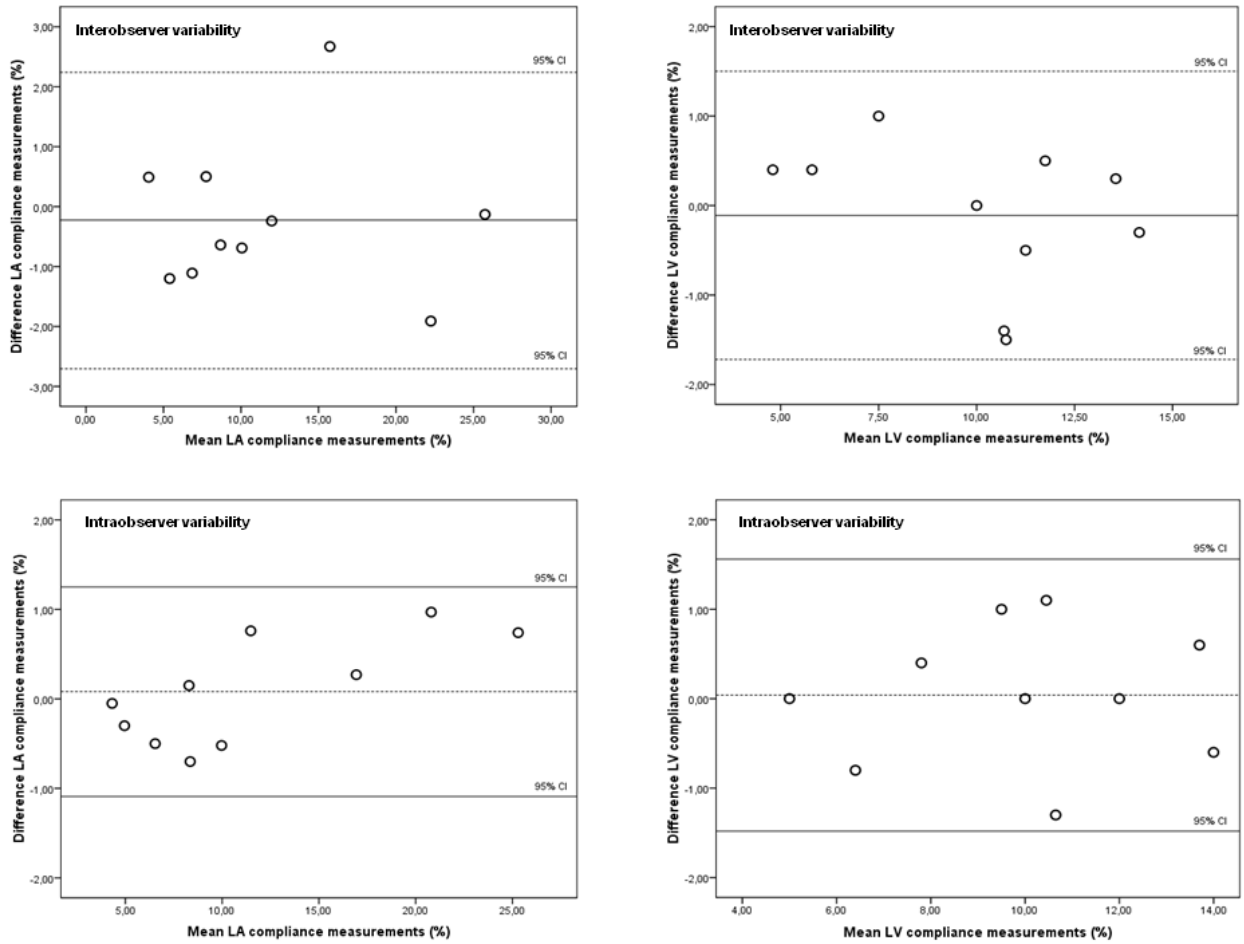


Figure 5: Bland-Altman plots of the agreement between interobserver (top) and intraobserver (bottom) for LA and LV compliances measurements.

REFERENCES:

1. Who technical report series. *Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO expert consultation on rheumatic fever and rheumatic heart disease*. 2001;1:1 - 120
2. Remenyi B, Wilson N, Steer A, Ferreira B, Kado J, Kumar K, Lawrenson J, Maguire G, Marijon E, Mirabel M, Mocumbi AO, Mota C, Paar J, Saxena A, Scheel J, Stirling J, Viali S, Balekundri VI, Wheaton G, Zuhlke L, Carapetis J. World heart federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease--an evidence-based guideline. *Nature reviews. Cardiology*. 2012;9:297-309
3. Rowe JC, Bland EF, Sprague HB, White PD. The course of mitral stenosis without surgery: Ten- and twenty-year perspectives. *Ann Intern Med*. 1960;52:741-749
4. Wood P. An appreciation of mitral stenosis: II. Investigations and results. *Br Med J*. 1954;1:1113-1124
5. Wood P. An appreciation of mitral stenosis. I. Clinical features. *Br Med J*. 1954;1:1051-1063; contd
6. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM, 3rd, Thomas JD, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice G. 2014 aha/acc guideline for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2438-2488
7. Li M, Dery JP, Dumesnil JG, Boudreault JR, Jobin J, Pibarot P. Usefulness of measuring net atrioventricular compliance by doppler echocardiography in patients with mitral stenosis. *Am J Cardiol*. 2005;96:432-435
8. Choi EY, Shim J, Kim SA, Shim CY, Yoon SJ, Kang SM, Choi D, Ha JW, Rim SJ, Jang Y, Chung N. Value of echo-doppler derived pulmonary vascular resistance, net-atrioventricular compliance and tricuspid annular velocity in determining exercise capacity in patients with mitral stenosis. *Circulation*

- journal : official journal of the Japanese Circulation Society.* 2007;71:1721-1727
9. Schwammenthal E, Vered Z, Agranat O, Kaplinsky E, Rabinowitz B, Feinberg MS. Impact of atrioventricular compliance on pulmonary artery pressure in mitral stenosis: An exercise echocardiographic study. *Circulation.* 2000;102:2378-2384
 10. Guray Y, Demirkan B, Karan A, Guray U, Boyaci A, Korkmaz S. Left atrial compliance and pulmonary venous flow velocities are related to functional status in patients with moderate-to-severe mitral stenosis. *Echocardiography.* 2009;26:1173-1178
 11. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ. Recommendations for chamber quantification: A report from the american society of echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the european association of echocardiography, a branch of the european society of cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography.* 2005;18:1440-1463
 12. Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM, Block PC, Palacios IF. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: An analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. *British heart journal.* 1988;60:299-308
 13. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Iung B, Otto CM, Pellikka PA, Quinones M, American Society of E, European Association of E. Echocardiographic assessment of valve stenosis: Eae/ase recommendations for clinical practice. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography.* 2009;22:1-23; quiz 101-102
 14. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL, Scientific Document Committee of the European Association of Cardiovascular I. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: An executive

- summary from the european association of cardiovascular imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2013;14:611-644
15. Inoue K, Owaki T, Nakamura T, Kitamura F, Miyamoto N. Clinical application of transvenous mitral commissurotomy by a new balloon catheter. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1984;87:394-402
 16. McMichael J, Sharpey-Schafer EP. Cardiac output in man by a direct fick method: Effects of posture, venous pressure change, atropine, and adrenaline. *Br Heart J*. 1944;6:33-40
 17. Thomas JD, Wilkins GT, Choong CY, Abascal VM, Palacios IF, Block PC, Weyman AE. Inaccuracy of mitral pressure half-time immediately after percutaneous mitral valvotomy. Dependence on transmitral gradient and left atrial and ventricular compliance. *Circulation*. 1988;78:980-993
 18. Arora R, Kalra GS, Murty GS, Trehan V, Jolly N, Mohan JC, Sethi KK, Nigam M, Khalilullah M. Percutaneous transatrial mitral commissurotomy: Immediate and intermediate results. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:1327-1332
 19. Hernandez R, Banuelos C, Alfonso F, Goicolea J, Fernandez-Ortiz A, Escaned J, Azcona L, Almeria C, Macaya C. Long-term clinical and echocardiographic follow-up after percutaneous mitral valvuloplasty with the inoue balloon. *Circulation*. 1999;99:1580-1586
 20. Iung B, Garbarz E, Michaud P, Helou S, Farah B, Berdah P, Michel PL, Cormier B, Vahanian A. Late results of percutaneous mitral commissurotomy in a series of 1024 patients. Analysis of late clinical deterioration: Frequency, anatomic findings, and predictive factors. *Circulation*. 1999;99:3272-3278
 21. Vahanian A, Michel PL, Cormier B, Ghanem G, Vitoux B, Maroni JP, Cazaux P, Acar J. Immediate and mid-term results of percutaneous mitral commissurotomy. *European heart journal*. 1991;12 Suppl B:84-89
 22. Wang A, Krasuski RA, Warner JJ, Pieper K, Kisslo KB, Bashore TM, Harrison JK. Serial echocardiographic evaluation of restenosis after successful percutaneous mitral commissurotomy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:328-334
 23. Cribier A, Eltchaninoff H, Koning R, Rath PC, Arora R, Imam A, El-Sayed M, Dani S, Derumeaux G, Benichou J, Tron C, Janorkar S, Pontier G, Letac B. Percutaneous mechanical mitral commissurotomy with a newly designed metallic valvulotome: Immediate results of the initial experience in 153 patients. *Circulation*. 1999;99:793-799

24. Levine MJ, Weinstein JS, Diver DJ, Berman AD, Wyman RM, Cunningham MJ, Safian RD, Grossman W, McKay RG. Progressive improvement in pulmonary vascular resistance after percutaneous mitral valvuloplasty. *Circulation*. 1989;79:1061-1067
25. Shang YP, Lai L, Chen J, Zhang F, Wang X. Effects of percutaneous balloon mitral valvuloplasty on plasma b-type natriuretic peptide in rheumatic mitral stenosis with and without atrial fibrillation. *The Journal of heart valve disease*. 2005;14:453-459
26. Stefanadis C, Dernellis J, Stratos C, Tsiamis E, Vlachopoulos C, Toutouzas K, Lambrou S, Pitsavos C, Toutouzas P. Effects of balloon mitral valvuloplasty on left atrial function in mitral stenosis as assessed by pressure-area relation. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:159-168
27. Nunes MC, Hung J, Barbosa MM, Esteves WA, Carvalho VT, Lodi-Junqueira L, Fonseca Neto CP, Tan TC, Levine RA. Impact of net atrioventricular compliance on clinical outcome in mitral stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:1001-1008
28. Liu CP, Ting CT, Yang TM, Chen JW, Chang MS, Maughan WL, Lawrence W, Kass DA. Reduced left ventricular compliance in human mitral stenosis. Role of reversible internal constraint. *Circulation*. 1992;85:1447-1456
29. Yates LA, Peverill RE, Harper RW, Smolich JJ. Usefulness of short-term symptomatic status as a predictor of mid- and long-term outcome after balloon mitral valvuloplasty. *Am J Cardiol*. 2001;87:912-916

6) CONSIDERAÇÕES FINAIS

A estenose mitral reumática é uma importante causa de cardiopatia em países em desenvolvimento como o nosso. O Laboratório de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Hospital das Clínicas da UFMG é o principal centro de referência para tratamento dessa condição no sistema público de saúde do nosso estado. Atualmente, nosso centro recebe cerca de dois pacientes por semana com indicação de valvoplastia mitral percutânea com balão fazendo dele um dos centros de maior experiência nesse procedimento no Brasil.

O grupo de pesquisa de estenose mitral está envolvido em uma série de publicações científicas que têm impactado não só a melhor compreensão da etiopatogenia e fisiopatologia da doença como também tem trazido importantes novidades no manejo clínico desses pacientes.

Esse estudo é um exemplo de um trabalho que traz melhor compreensão acerca da fisiopatologia da estenose mitral e que pode trazer modificações na condução dos pacientes.

Esse estudo mostrou quais os efeitos da valvoplastia mitral percutânea sobre a complacência das câmaras cardíacas esquerdas medidas invasivamente. Ele mostrou que há aumento da complacência atrial esquerda e da complacência átrio ventricular enquanto a complacência ventricular esquerda não é modificada. Ainda, demonstrou que os pacientes que tiveram o maior aumento da complacência atrial esquerda foram aqueles que tiveram a maior melhora sintomática em um seguimento de 6 meses, independente dos valores obtidos de área valvar mitral, pressão arterial pulmonar ou gradiente transmitral após o procedimento.

Apesar de haver evidência de correlação entre complacência atrioventricular não invasiva e capacidade funcional estabelecida na literatura, esse foi o primeiro trabalho a demonstrar que há melhora da complacência medida invasivamente após plastia e que essa melhora correlaciona-se à melhora funcional.

Esse trabalho permite demonstrar que o cálculo da variação da complacência atrial obtido pela VMP pode ser utilizado como mais um dos preditores independentes para melhora da capacidade funcional dos pacientes em um acompanhamento de médio prazo.

7- REFERÊNCIAS:

1. Who technical report series. *Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO expert consultation on rheumatic fever and rheumatic heart disease*. 2001;1:1 - 120
2. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group a streptococcal diseases. *The Lancet. Infectious diseases*. 2005;5:685-694
3. Bocchi EA, Guimaraes G, Tarasoutshi F, Spina G, Mangini S, Bacal F. Cardiomyopathy, adult valve disease and heart failure in south america. *Heart*. 2009;95:181-189
4. Selzer A, Cohn KE. Natural history of mitral stenosis: A review. *Circulation*. 1972;45:878-890
5. Hugenholtz PG, Ryan TJ, Stein SW, Abelmann WH. The spectrum of pure mitral stenosis. Hemodynamic studies in relation to clinical disability. *The American journal of cardiology*. 1962;10:773-784
6. Kasalicky J, Hurych J, Widimsky J, Dejdar R, Metys R, Stanek V. Left heart haemodynamics at rest and during exercise in patients with mitral stenosis. *British heart journal*. 1968;30:188-195
7. Nobuyoshi M, Arita T, Shirai S, Hamasaki N, Yokoi H, Iwabuchi M, Yasumoto H, Nosaka H. Percutaneous balloon mitral valvuloplasty: A review. *Circulation*. 2009;119:e211-219
8. Cribier A, Eltchaninoff H, Koning R, Rath PC, Arora R, Imam A, El-Sayed M, Dani S, Derumeaux G, Benichou J, Tron C, Janorkar S, Pontier G, Letac B. Percutaneous mechanical mitral commissurotomy with a newly designed metallic valvulotome: Immediate results of the initial experience in 153 patients. *Circulation*. 1999;99:793-799
9. Bouleti C, Iung B, Laouenan C, Himbert D, Brochet E, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Garbarz E, Cormier B, Michel PL, Mentre F, Vahanian A. Late results of percutaneous mitral commissurotomy up to 20 years: Development and validation of a risk score predicting late functional results from a series of 912 patients. *Circulation*. 2012;125:2119-2127
10. Cruz-Gonzalez I, Sanchez-Ledesma M, Sanchez PL, Martin-Moreiras J, Jneid H, Rengifo-Moreno P, Inglessis-Azuaje I, Maree AO, Palacios IF. Predicting

- success and long-term outcomes of percutaneous mitral valvuloplasty: A multifactorial score. *The American journal of medicine*. 2009;122:581 e511-589
11. Hernandez R, Banuelos C, Alfonso F, Goicolea J, Fernandez-Ortiz A, Escaned J, Azcona L, Almeria C, Macaya C. Long-term clinical and echocardiographic follow-up after percutaneous mitral valvuloplasty with the inoue balloon. *Circulation*. 1999;99:1580-1586
 12. Iung B, Garbarz E, Michaud P, Helou S, Farah B, Berdah P, Michel PL, Cormier B, Vahanian A. Late results of percutaneous mitral commissurotomy in a series of 1024 patients. Analysis of late clinical deterioration: Frequency, anatomic findings, and predictive factors. *Circulation*. 1999;99:3272-3278
 13. Rifaie O, Ismail M, Nammas W. Immediate and long-term outcome of redo percutaneous mitral valvuloplasty: Comparison with initial procedure in patients with rheumatic mitral restenosis. *Journal of interventional cardiology*. 2010;23:1-6
 14. Vahanian A, Michel PL, Cormier B, Ghanem G, Vitoux B, Maroni JP, Cazaux P, Acar J. Immediate and mid-term results of percutaneous mitral commissurotomy. *Eur Heart J*. 1991;12 Suppl B:84-89
 15. Wang A, Krasuski RA, Warner JJ, Pieper K, Kisslo KB, Bashore TM, Harrison JK. Serial echocardiographic evaluation of restenosis after successful percutaneous mitral commissurotomy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:328-334
 16. Nunes MC, Hung J, Barbosa MM, Esteves WA, Carvalho VT, Lodi-Junqueira L, Fonseca Neto CP, Tan TC, Levine RA. Impact of net atrioventricular compliance on clinical outcome in mitral stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:1001-1008
 17. 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;30:1187-1193
 18. Choi EY, Shim J, Kim SA, Shim CY, Yoon SJ, Kang SM, Choi D, Ha JW, Rim SJ, Jang Y, Chung N. Value of echo-doppler derived pulmonary vascular resistance, net-atrioventricular compliance and tricuspid annular velocity in determining exercise capacity in patients with mitral stenosis. *Circulation*

- journal : official journal of the Japanese Circulation Society.* 2007;71:1721-1727
19. Thomas JD, Wilkins GT, Choong CY, Abascal VM, Palacios IF, Block PC, Weyman AE. Inaccuracy of mitral pressure half-time immediately after percutaneous mitral valvotomy. Dependence on transmitral gradient and left atrial and ventricular compliance. *Circulation.* 1988;78:980-993
 20. Jackson SJ, Steer AC, Campbell H. Systematic review: Estimation of global burden of non-suppurative sequelae of upper respiratory tract infection: Rheumatic fever and post-streptococcal glomerulonephritis. *Tropical medicine & international health : TM & IH.* 2011;16:2-11
 21. Sociedade Brasileira de C. [brazilian guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of rheumatic fever]. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93:3-18
 22. Terreri MT, Ferraz MB, Goldenberg J, Len C, Hilario MO. Resource utilization and cost of rheumatic fever. *The Journal of rheumatology.* 2001;28:1394-1397
 23. Gorlin R, Gorlin SG. Hydraulic formula for calculation of the area of the stenotic mitral valve, other cardiac valves, and central circulatory shunts. I. *American heart journal.* 1951;41:1-29
 24. Yamamoto K, Ikeda U, Mito H, Fujikawa H, Sekiguchi H, Shimada K. Endothelin production in pulmonary circulation of patients with mitral stenosis. *Circulation.* 1994;89:2093-2098
 25. Remetz MS, Cleman MW, Cabin HS. Pulmonary and pleural complications of cardiac disease. *Clinics in chest medicine.* 1989;10:545-592
 26. Edwards JE, Rusted IE, Scheifley CH. Studies of the mitral valve. Ii. Certain anatomic features of the mitral valve and associated structures in mitral stenosis. *Circulation.* 1956;14:398-406
 27. Roberts WC, Perloff JK. Mitral valvular disease. A clinicopathologic survey of the conditions causing the mitral valve to function abnormally. *Annals of internal medicine.* 1972;77:939-975
 28. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM, 3rd, Thomas JD, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Creager MA, Curtis LH, DeMets D, Guyton RA, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Stevenson WG, Yancy CW, American

- College of C, American College of Cardiology/American Heart A, American Heart A. 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;148:e1-e132
29. Otto CM, Davis KB, Reid CL, Slater JN, Kronzon I, Kisslo KB, Bashore TM. Relation between pulmonary artery pressure and mitral stenosis severity in patients undergoing balloon mitral commissurotomy. *Am J Cardiol*. 1993;71:874-878
 30. Iskandrian AS, Hakki AH, Ren JF, Kotler MN, Mintz GS, Ross J, Kane SA. Correlation among right ventricular preload, afterload and ejection fraction in mitral valve disease: Radionuclide, echocardiographic and hemodynamic evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 1984;3:1403-1411
 31. Guray Y, Demirkan B, Karan A, Guray U, Boyaci A, Korkmaz S. Left atrial compliance and pulmonary venous flow velocities are related to functional status in patients with moderate-to-severe mitral stenosis. *Echocardiography*. 2009;26:1173-1178
 32. Suga H. Importance of atrial compliance in cardiac performance. *Circulation research*. 1974;35:39-43
 33. Alexander J, Jr., Sunagawa K, Chang N, Sagawa K. Instantaneous pressure-volume relation of the ejecting canine left atrium. *Circulation research*. 1987;61:209-219
 34. Flachskampf FA, Weyman AE, Guerrero JL, Thomas JD. Calculation of atrioventricular compliance from the mitral flow profile: Analytic and in vitro study. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19:998-1004
 35. Ko YG, Ha JW, Chung N, Shim WH, Kang SM, Rim SJ, Jang Y, Cho SY, Kim SS. Effects of left atrial compliance on left atrial pressure in pure mitral stenosis. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2001;52:328-333
 36. Li M, Dery JP, Dumesnil JG, Boudreault JR, Jobin J, Pibarot P. Usefulness of measuring net atrioventricular compliance by doppler echocardiography in patients with mitral stenosis. *Am J Cardiol*. 2005;96:432-435
 37. Schwammenthal E, Vered Z, Agranat O, Kaplinsky E, Rabinowitz B, Feinberg MS. Impact of atrioventricular compliance on pulmonary artery pressure in

- mitral stenosis: An exercise echocardiographic study. *Circulation*. 2000;102:2378-2384
38. Kim HK, Kim YJ, Hwang SJ, Park JS, Chang HJ, Sohn DW, Oh BH, Park YB. Hemodynamic and prognostic implications of net atrioventricular compliance in patients with mitral stenosis. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2008;21:482-486
 39. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:393-401
 40. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM, 3rd, Thomas JD, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice G. 2014 aha/acc guideline for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2438-2488
 41. Olesen KH. The natural history of 271 patients with mitral stenosis under medical treatment. *British heart journal*. 1962;24:349-357
 42. Otto CM, Bonow RO. Doença valvar cardíaca. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E, eds. *Braunwald tratado de doenças cardiovasculares*. São Paulo: Elsevier; 2010:1713-1733.
 43. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD, Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management I. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2002;347:1825-1833
 44. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW. 2014 aha/acc/hrs guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on

- practice guidelines and the heart rhythm society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e1-76
45. Perez-Gomez F, Salvador A, Zumalde J, Iriarte JA, Berjon J, Alegria E, Almeria C, Bover R, Herrera D, Fernandez C. Effect of antithrombotic therapy in patients with mitral stenosis and atrial fibrillation: A sub-analysis of naspeaf randomized trial. *European heart journal*. 2006;27:960-967
 46. Orrange SE, Kawanishi DT, Lopez BM, Curry SM, Rahimtoola SH. Actuarial outcome after catheter balloon commissurotomy in patients with mitral stenosis. *Circulation*. 1997;95:382-389
 47. Cequier A, Bonan R, Serra A, Dyrda I, Crepeau J, Dethy M, Waters D. Left-to-right atrial shunting after percutaneous mitral valvuloplasty. Incidence and long-term hemodynamic follow-up. *Circulation*. 1990;81:1190-1197
 48. Trevino AJ, Ibarra M, Garcia A, Uribe A, de la Fuente F, Bonfil MA, Feldman T. Immediate and long-term results of balloon mitral commissurotomy for rheumatic mitral stenosis: Comparison between inoue and double-balloon techniques. *American heart journal*. 1996;131:530-536
 49. Song JK, Song JM, Kang DH, Yun SC, Park DW, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Hong MK, Kim JJ, Park SW, Park SJ. Restenosis and adverse clinical events after successful percutaneous mitral valvuloplasty: Immediate post-procedural mitral valve area as an important prognosticator. *European heart journal*. 2009;30:1254-1262
 50. Stefanadis C, Dernellis J, Stratos C, Tsiamis E, Vlachopoulos C, Toutouzas K, Lambrou S, Pitsavos C, Toutouzas P. Effects of balloon mitral valvuloplasty on left atrial function in mitral stenosis as assessed by pressure-area relation. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:159-168
 51. Cormier B, Vahanian A, Iung B, Porte JM, Dadez E, Lazarus A, Starkman C, Acar J. Influence of percutaneous mitral commissurotomy on left atrial spontaneous contrast of mitral stenosis. *The American journal of cardiology*. 1993;71:842-847
 52. Arat N, Altay H, Korkmaz S, Ilkay E. The effect of baseline pulmonary artery pressure on right ventricular functions after mitral balloon valvuloplasty for rheumatic mitral stenosis: A tissue doppler imaging study. *Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi : Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir*. 2008;36:223-230

53. Burger W, Brinkies C, Illert S, Teupe C, Kneissl GD, Schrader R. Right ventricular function before and after percutaneous balloon mitral valvuloplasty. *Int J Cardiol.* 1997;58:7-15
54. Kapoor A, Kumar S, Shukla A, Tewari S, Garg N, Goel P, Sinha N. Determinants of left atrial pressure in rheumatic mitral stenosis: Role of left atrial compliance and "atrial stiffness". *Indian heart journal.* 2004;56:27-31
55. Syed Z, Salinger MH, Feldman T. Alterations in left atrial pressure and compliance during balloon mitral valvuloplasty. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions.* 2004;61:571-579
56. Inoue K, Owaki T, Nakamura T, Kitamura F, Miyamoto N. Clinical application of transvenous mitral commissurotomy by a new balloon catheter. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 1984;87:394-402
57. Feldman T, Herrmann HC, Inoue K. Technique of percutaneous transvenous mitral commissurotomy using the inoue balloon catheter. *Catheterization and cardiovascular diagnosis.* 1994;Suppl 2:26-34
58. Inoue K. [technique of percutaneous transvenous mitral commissurotomy (ptmc)]. *Kokyu to junkan. Respiration & circulation.* 1990;38:533-545
59. Godfrey S, Silverman M, Wolf E, Zeidifard E. Reproducibility of the indirect (co 2) fick method for the calculation of cardiac output. *Journal of Physiology.* 1972;222:89P-90P

8- ANEXOS

I- Termo de consentimento livre e esclarecido

Termo de consentimento livre e esclarecido para participar de uma pesquisa clínica

TÍTULO:

EFEITO DA VALVULOPLASTIA MITRAL PERCUTÂNEA SOBRE A COMPLACÊNCIA DO ÁTRIO ESQUERDO EM PACIENTES COM ESTENOSE MITRAL REUMÁTICA

INTRODUÇÃO: Antes de aceitar para participar desta pesquisa, é necessário que você leia e compreenda a seguinte explicação sobre o procedimento proposto. Esta declaração descreve o objetivo, procedimentos, benefícios, riscos, desconforto e precauções do estudo.

OBJETIVO:

Avaliar a variação da função do átrio e ventrículo esquerdo imediatamente após a abertura da valva mitral com um cateter (“desobstrução da valva”).

RESUMO:

A estenose mitral é uma doença que acomete a válvula mitral, uma válvula existente no coração, ocasionada pela Doença Reumática (“Reumatismo infeccioso”). Existe nesta doença uma redução da abertura da válvula mitral, ocasionando falta de ar e/ ou sobrecarga ao coração. Quando esta lesão é importante, está indicada ou a cirurgia (faz-se um corte no peito sob anestesia geral e corrige-se o problema) ou, como em seu caso, faz-se esta correção através de um cateter, sob anestesia local, com a mesma taxa de sucesso que a cirurgia, porém um método menos invasivo. Antes e após este procedimento iremos realizar ecocardiograma transtorácico (feito externamente) e durante a realização da valvuloplastia faremos algumas medidas das pressões no seu coração e colheremos duas amostras de seu sangue, pelos próprios cateteres.

PROCEDIMENTO:

A sua participação neste estudo requer que você compareça ao Hospital das Clínicas da UFMG, como seria normal acontecer, independentemente da participação no estudo. Antes e depois da valvuloplastia, você realizará ecocardiograma transtorácico, um exame praticamente indolor e inócuo. A valvuloplastia é um procedimento necessário para o seu caso, independentemente de você participar ou não deste estudo. A diferença será que, durante a realização deste procedimento, faremos algumas medidas das pressões com um cateter em seu coração, que também

seriam necessárias independentemente de você participar deste estudo. Durante a valvuloplastia, iremos colher duas amostras do seu sangue, de pequena quantidade, que serão colhidas dos próprios cateteres, sem necessidade de outra punção, não acarretando portando nenhum desconforto adicional.

DESCONFORTO:

O ecocardiograma, você já o realizou, é um exame inócuo, podendo ocasionar apenas discreto dolorimento no tórax devido a compressão do transdutor, sendo geralmente muito bem tolerado. A valvuloplastia é um procedimento feito sob anestesia local, também usualmente bem tolerado, sendo que usualmente você poderá sentir um desconforto apenas durante a punção para anestesia. As medidas das pressões e coleta do sangue não ocasionarão nenhum desconforto.

BENEFÍCIOS:

A sua participação poderá contribuir para uma melhor compreensão da sua doença e possivelmente para uma melhora no seu tratamento, podendo você também beneficiar-se disto no futuro. Além disto, vale dizer que todos os procedimentos serão realizados por profissionais treinados e sem custo para você.

CONFIDENCIALIDADE:

Os resultados de seus exames serão analisados em sigilo até onde é permitido pela lei. No entanto, o pesquisador, o orientador da pesquisa e, sob certas circunstâncias, o Comitê de Ética em Pesquisa UFMG, poderão ter acesso aos dados confidenciais que o identificam pelo nome. Qualquer publicação dos dados não o identificará. Ao assinar este formulário de consentimento, você autoriza a pesquisadora a fornecer seus registros para o pesquisador e para o comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.

DESLIGAMENTO:

A sua participação neste estudo é voluntária e sua recusa em participar ou seu desligamento do estudo não acarretará penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito. Você poderá cessar sua participação a qualquer momento, sem prejuízo para a continuidade de seu tratamento.

CONTATO COM PESQUISADOR:

Pode ser feito pelo telefone 34099438 ou 34099437 (Setor de cardiologia Hospital das Clínicas da UFMG). Caso tenha alguma dúvida sobre os seus direitos como paciente de pesquisa, você deverá ligar para o Comitê de Ética e Pesquisa Humana, Av. Pres. Antônio Carlos, 6627- Unidade Administrativa II – 2º andar – Sala 2005, CEP: 31.270-901 – BH-MG, Telefax (31) 34094592-email: coep@prpq.ufmg.br

CONSENTIMENTO:

Li e entendi as informações precedentes. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando o meu consentimento para que eu próprio participe do estudo, até que eu decida o contrário.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____

Ass. do paciente ou responsável: _____

Ass. da 1^a testemunha: _____

Ass. da 2^a testemunha: _____

Ass. do pesquisador: _____

II – PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS

PROTOCOLO: ESTENOSE MITRAL PRE/POS PLASTIA

IDENTIFICAÇÃO

Nome:		Idade:	Data:
Rua:		Cidade:	
Telefone:	Contato:	Superfície Corpórea:	
Data de nascimento:	Sexo: 1- M 2- F	Cor: 1-Parda 2-Branca 3-Negra	

EXAME CLÍNICO

Classe Funcional	1- Classe I	2- Classe II	3- Classe III	4- Classe IV	
Sinais de IVD	1- Ausente		2- Presente		
Medicamentos	Diuréticos	1- Sim	2- Não		
	Digital	1- Sim	2- Não		
	Amiodarona	1- Sim	2- Não		
	Betabloqueador	1- Sim	2- Não		
	Anticoagulante	1- Sim	2- Não		
	IECA	1- Sim	2- Não		
	Outros	1- Sim	2- Não		
Freq. cardíaca	() BPM				
PA sistólica	() mm Hg				
PA diastólica	() mm Hg				
Ausculta cardíaca	B1 hiperfonética	1- Sim	2- Não		
	P2 hiperfonética	1- Sim	2- Não		
	Estalido abertura mitral	1- Sim	2- Não		
	Sopro regurgitativo mitral	1- Sim	2- Não		
	Sopro regurgitativo tricúspide	1- Sim	2- Não		
	Ruflar holodiastólico	1- Sim	2- Não		

	B3 de VD	1- Sim	2- Não	
--	----------	--------	--------	--

EXAMES COMPLEMENTARES

ECG Ritmo	1- Sinusal	2- F.A.	3- Outro	
Rx de tórax	Índice cardio-torácico	1- Normal	2- Aumentado	
	Átrio esquerdo	1- Normal	2- Aumentado	
	Ventrículo esquerdo	1- Normal	2- Aumentado	
	Átrio direito	1- Normal	2- Aumentado	
	Ventrículo direito	1- Normal	2- Aumentado	
	Redistribuição do fluxo pulmonar	1- Ausente	2- Presente	

ECOCARDIOGRAMA PRE-VMP

ECOCARDIOGRAMA PÓS-VMP (DATA DA PLASTIA:-----/-----/-----)

Nome:				Data do Eco:	
VD:	AE:	VES:	SIV:	FE:	
AO:	VED:	PP:	FS:		
Área valvar mitral	PHT:		Planimetria:		
Gradiente transmitral	Máximo		Médio		
Regurgitação Mitral - PISA	ERO (cm ²)		Volume regurgitante (ml)		
Classificação da RM	1-ausente/leve		2- moderada	3-grave	

Avaliação do ventrículo direito pós-plastia

Excursão do anel tricúspide (mm)		(.....) mm	
Índice de Tei	A:	B:	Índice:
VD- Doppler Tecidual	E' (cm/s)	A' (cm/s)	S (cm/s)

Hipocinesia ao bidimen.	1- Ausente	2- leve	3-moderada	4-grave
IT (vel. Máx.(m/s)	(.....) m/s			
PSAP (mmHg)	(.....) mmHg			
Regurgitação tricúspide	1- Ausente	2- Leve	3- moderada	4- grave
Disfunção sistólica de VD	1- Ausente	2- Leve	3- moderada	4-grave
Comentários:				

MEDIDAS DURANTE A VALVOPLASTIA MITRAL PRECUTÂNEA

1: Dados hemodinâmicos PRÉ-punção do septo inter-atrial (SIA)

Frequencia cardíaca:			
Átrio Esquerdo			
Artéria pulmonar:	Sistólica:	Diastólica:	Média:
Ventrículo direito:	Sistólica:	Diastólica inicial:	Diastólica final:
Átrio direito:			
Ventrículo esquerdo:	Sistólica:	Diastólica inicial:	Diastólica final:
Aorta:	Sistólica:	Diastólica:	Média:
Débito cardíaco (L/ min)			
Índice cardíaco (L/ min/m ²)			
Resistência vascular sistêmica (RVS):			
Índice de resistência vascular sistêmica (iRVS):			
Resistência vascular pulmonar (RVP)			
Índice de resistência vascular pulmonar (IRVP)			
Índice de trabalho do VE:			
Índice de trabalho do VD:			

Volume sistólico (mL)
Varição da pressão no AE durante sístole ventricular (V-X) (mmHg)
Varição da pressão no VE durante diástole ventricular (PD2VE – PD1 VE) (mmHg)
Complacência atrial esquerda (mL/ mmHg)
Complacência ventricular esquerda (mL/ mmHg)
Complacência atrioventricular esquerda (mL/ mmHg)

2: Dados hemodinâmicos PÓS valvoplastia mitral

Frequencia cardíaca:			
Átrio esquerdo:			
Artéria pulmonar:	Sistólica:	Diastólica:	Média:
Ventrículo direito:	Sistólica:	Diastólica inicial:	Diastólica final:
Átrio direito:			
Ventrículo esquerdo:	Sistólica:	Diastólica inicial:	Diastólica final:
Aorta:	Sistólica:	Diastólica:	Média:
Débito cardíaco (L/ min)			
Índice cardíaco (L/ min/m ²)			
Resistência vascular sistêmica (RVS):			
Índice de resistência vascular sistêmica (iRVS):			
Resistência vascular pulmonar (RVP)			
Índice de resistência vascular pulmonar (iRVP)			
Índice de trabalho do VE:			
Índice de trabalho do VD:			

Volume sistólico (mL)
Varição da pressão no AE durante sístole ventricular (V-X) (mmHg)
Varição da pressão no VE durante diástole ventricular (PD2VE – PD1 VE) (mmHg)
Complacência atrial esquerda (mL/ mmHg)
Complacência ventricular esquerda (mL/ mmHg)
Complacência atrioventricular esquerda (mL/ mmHg)

DADOS LABORATORIAIS

BNP	Pré-VMP	Pós- VMP
-----	---------	----------

III – Aprovação do COEP



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 528/08

**Interessado(a): Profa. Maria do Carmo Pereira Nunes
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 19 de novembro de 2008, o projeto de pesquisa intitulado **"Avaliação das funções ventriculares esquerda e direita imediatamente após a realização da valvuloplastia mitral percutânea em portadores de estenose mitral reumática"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


**Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**