

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical

Vicente Rezende Silva

**PREDITORES DE REESTENOSE APÓS VALVOPLASTIA MITRALPERCUTÂNEA
NA ESTENOSE MITRAL REUMÁTICA**

Belo Horizonte - MG

2024

Vicente Rezende Silva

**PREDITORES DE REESTENOSE APÓS VALVOPLASTIA MITRALPERCUTÂNEA
NA ESTENOSE MITRAL REUMÁTICA**

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

Orientadora: Profa. Dra. Maria do Carmo Pereira Nunes

Coorientadora: Profa. Dra. Walderez Ornelas Dutra

Belo Horizonte

2024

SI586p Silva, Vicente Rezende.
Preditores de Reestenose após Valvoplastia Mitral Percutânea na Estenose Mitral Reumática [recurso eletrônico]. / Vicente Rezende Silva. - - Belo Horizonte: 2024.
95f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Maria do Carmo Pereira Nunes.
Coorientador (a): Walderez Ornelas Dutra.
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Febre Reumática. 2. Cardiopatia Reumática. 3. Estenose da Valva Mitral. 4. Valvuloplastia com Balão. 5. Citocinas. 6. Dissertação Acadêmica. I. Nunes, Maria do Carmo Pereira. II. Dutra, Walderez Ornelas. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WG 262

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



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

Ao quinto dia do mês de setembro de dois mil e vinte e quatro (05/09/2024), às 14:00 (quatorze) horas, na sala 526, 5º andar da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, realizou-se a sessão pública para a 231ª defesa de tese de **VICENTE REZENDE SILVA**, número de registro 2020658270, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL. A presidência da sessão coube a **PROFA. MARIA DO CARMO PEREIRA NUNES**, orientadora principal. Inicialmente, a presidente fez a apresentação dos demais componentes da Comissão Examinadora, assim constituída: **PROFA. MARIA DO CARMO PEREIRA NUNES - ORIENTADORA (UFMG)**, **PROFA. WALDEREZ ORNELAS DUTRA – COORIENTADORA (UFMG)**, **PROF. KENNETH JOHN GOLLOB (INSTITUTO ISRAELITA DE ENSINO E PESQUISA ALBERT EINSTEIN - IIEPAE)**, **PROFA. LUISA MOURÃO DIAS MAGALHÃES (UFMG)**, **PROFA. GABRIELA MIANA DE MATTOS PAIXÃO (UFMG)**, **PROF. LUCAS LODI JUNQUEIRA (HC/UFMG)**. Em seguida, o candidato fez a apresentação de sua **Tese de Doutorado**, intitulada: **"PREDITORES DE REESTENOSE APÓS VALVOPLASTIA MITRAL PERCUTÂNEA NA ESTENOSE MITRAL REUMÁTICA"**. Seguiu-se a arguição pelos examinadores e, logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença do candidato e do público, e decidiu considerar a tese **APROVADA**. O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato e ao público, pela presidente da Comissão. Conforme arts. 76 e 77 das Normas Gerais de Pós-Graduação da UFMG, as defesas de dissertação e tese são públicas. O aluno e os membros da banca estão cientes e autorizaram a gravação desta defesa, que ficará disponibilizada em acervo da Universidade. Nada mais havendo a tratar, a presidente encerrou a sessão, sendo lavrada a presente ata que, depois de lida e aprovada, foi assinada eletronicamente por todos os membros titulares da Comissão Examinadora presente através do SEI (Sistema Eletrônico de Informações) do Governo Federal.

Belo Horizonte, 05 de setembro de 2024.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Gabriela Miana de Mattos Paixão, Professora do Magistério Superior**, em 06/09/2024, às 11:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luísa Mourão Dias Magalhães, Professora do Magistério Superior**, em 06/09/2024, às 13:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lucas Lodi Junqueira, Usuário Externo**, em 06/09/2024, às 15:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria do Carmo Pereira Nunes, Professora do Magistério Superior**, em 06/09/2024, às 17:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Walderez Ornelas Dutra, Professora do Magistério Superior**, em 09/09/2024, às 10:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Kenneth John Gollob, Usuário Externo**, em 10/09/2024, às 15:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3509919** e o código CRC **DEBD950E**.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus pelos dons recebidos que me possibilitaram exercer a medicina com amor e dedicação.

Agradeço a meus pais pelo amor, carinho e todo suporte que me deram para que eu pudesse progredir na vida pessoal, profissional e acadêmica. Vocês são minha maior fonte de inspiração para me tornar uma pessoa cada dia melhor.

Agradeço minha esposa e companheira Lílian, que faz a minha vida mais alegre e mais leve.

Por fim, agradeço a todos os professores que contribuíram na minha formação acadêmica e pessoal, desde a pré-escola até a pós-graduação, em especial minhas orientadoras Maria do Carmo e Walderez. Muito obrigado pela confiança e pelos ensinamentos.

RESUMO

Introdução: A valvoplastia mitral percutânea por balão (VMPB) é a principal escolha terapêutica para pacientes com estenose mitral (EM) reumática. Contudo, reestenose pode ocorrer ao longo do tempo, tornando-se a principal causa de deterioração funcional após uma VMPB bem-sucedida. O objetivo deste estudo foi avaliar a incidência de reestenose mitral e identificar os principais fatores associados à sua ocorrência após uma VMPB bem-sucedida em pacientes com EM reumática. **Métodos:** Trata-se de uma coorte de pacientes com EM reumática submetidos a VMPB entre janeiro de 1997 e maio de 2023, acompanhados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). O desfecho primário foi o desenvolvimento de reestenose mitral clinicamente significativa, definida como redução da área valvar mitral (AVM) para menos de 1,5 cm², resultando em morte cardiovascular, necessidade de repetição de VMPB ou indicação de troca valvar mitral. O modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox foi utilizado para identificar variáveis preditoras pré e pós-procedimento de reestenose mitral. O teste de correlação de Spearman foi utilizado para avaliar a correlação dos níveis de citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento com AVM no acompanhamento em um subgrupo de pacientes. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 380 pacientes, com idade média de 41,8 ± 12,1 anos, e 322 pacientes eram mulheres (84,7%). A mediana do tempo de seguimento foi de 5,34 anos (IIQ 2,21-9,38). A reestenose ocorreu em 127 pacientes (33,4%) com incidência de 5,1 eventos/100 pacientes/ano (IC 95% 4,2-6,0%). As taxas de sobrevida livre de reestenose em 5 e 10 anos foram de 85,9 ± 2,1% e 63,1 ± 3,5%, respectivamente. As variáveis independentemente associadas à reestenose incluíram idade, escore de Nunes, AVM pós-VMPB, abertura comissural e variação do peptídeo natriurético cerebral (BNP). Além disso, os níveis pós-VMPB de TNF- α , IL-6, IL-15, IL-4, IL-5, IL-17, CXCL-10, FGF-basic e VEGF foram negativamente correlacionados com a AVM no seguimento. **Conclusão:** A reestenose permanece prevalente apesar de uma VMPB bem-sucedida e pode ser prevista pela idade, morfologia valvar, área valvar pós-procedimento, abertura comissural e grau de redução do BNP. Num subgrupo de pacientes, a correlação entre marcadores inflamatórios e a AVM sugere que a inflamação persistente pode ser um fator crítico de reestenose.

Palavras-chave: cardiopatia reumática; estenose mitral; valvoplastia mitral percutânea por balão; reestenose; citocinas.

ABSTRACT

Introduction: Percutaneous mitral commissurotomy (PMC) is the primary choice of therapy for patients with rheumatic mitral stenosis (MS). However, restenosis can develop over time, becoming the main cause of functional deterioration after successful PMC. This study aims to assess the incidence of mitral restenosis and identify the primary factors associated with its occurrence after a successful PMC in patients with rheumatic MS. **Methods:** This is a cohort of patients with rheumatic MS who have undergone PMC between January 1997 and May 2023, followed at the Hospital das Clínicas of the Federal University of Minas Gerais (HC-UFMG). The primary outcome was the development of clinically significant mitral restenosis, defined as a reduction in mitral valve area (MVA) to less than 1.5 cm², resulting in cardiovascular death, the need for repeat PMC, or the indication for mitral valve replacement. Cox proportional hazards regression model was performed to identify pre and post procedural variables predictors of mitral restenosis. Spearman correlation test was used to evaluate the correlation of the levels of cytokines, chemokines, and growth factors with MVA at follow-up in a subgroup of patients. **Results:** A total of 380 patients were included in the study, with a mean age of 41.8 ± 12.1 years, and 322 patients were women (84.7%). The median follow-up time was 5.34 years (IQR 2.21-9.38). Restenosis occurred in 127 patients (33.4%) with an incidence of 5.1 events/100 patients/year (CI 95% 4.2-6.0%). The 5- and 10-years restenosis-free survival rates were 85.9 ± 2.1%, and 63.1 ± 3.5%, respectively. Variables independently associated with restenosis included age, Nunes score, post-PMC MVA, commissural opening, and brain natriuretic peptide (BNP) change. Additionally, post-PMC levels of TNF- α , IL-6, IL-15, IL-4, IL-5, IL-17, CXCL-10, FGF-basic, and VEGF were negatively correlated with MVA at follow-up. **Conclusion:** Restenosis remains prevalent despite a successful PMC and can be predicted by age, valve morphology, post-procedural valve area, commissural opening, and the degree of BNP reduction. In a subset of patients, the correlation between inflammatory markers and MVA suggests that persistent inflammation may be a critical driver of restenosis.

Keywords: rheumatic heart disease; mitral stenosis; percutaneous mitral commissurotomy; restenosis; cytokines.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Progressão da CRC. Fonte: Kumar <i>et al.</i> Circulation. 2020.....	18
Figura 2: Incidência global de CRC em 2021 por 100.000 habitantes. Fonte: https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/	19
Figura 3: Prevalência global de CRC em 2021 por 100.000 habitantes. Fonte: https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/	20
Figura 4: Representação esquemática dos mecanismos de patogênese da valvopatia reumática. Fonte: Passos <i>et al.</i> Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2020	24
Figura 5: Os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da cardiopatia reumática. Fonte: Franczyk et al. International Journal of Molecular Sciences, 2022.....	25
Figura 7: Avaliação do deslocamento apical máximo dos folhetos em relação ao anel mitral. Fonte: Nunes <i>et al.</i> Circulation, 2014.....	29
Figura 8: Avaliação da relação das áreas comissurais. Fonte: Nunes <i>et al.</i> Circulation, 2014.	29
Figura 9: Valvoplastia mitral percutânea por balão. Fonte: Nunes, <i>et al.</i> Heart 2016	31
Figura 10: Imagem ecocardiográfica mostrando: (A) valva mitral estenótica; (B) valva mitral pós VMPB com abertura da comissura pósteromedial; (C) reestenose valvar mitral; (D) imagem ecocardiográfica transesofágica em 3D (zoom da valva mitral) mostrando reestenose valvar.	34

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Escore ecocardiográfico de Wilkins-Block.....	28
Quadro 2: Escore ecocardiográfico revisitado para predição de resultados imediatos após VMPB (escore de Nunes).....	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Resumo dos principais estudos que avaliaram incidência de morte, nova VMPB e troca valvar mitral em pacientes submetidos à VMPB.....	32
Tabela 2: Fatores solúveis avaliados, suas principais fontes celulares, principais alvos celulares e efeitos biológicos	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APC	Célula apresentadora de antígenos
AVE	Acidente vascular encefálico
AVM	Área valvar mitral
BNP	Peptídeo natriurético cerebral
CRC	Cardiopatia reumática crônica
DALY	Anos de vida perdidos ajustados por incapacidade
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EM	Estenose mitral
ETE	Ecocardiograma transesofágico
ETT	Ecocardiograma transtorácico
FA	Fibrilação atrial
FCN	Ficolinas
FGF	Fator de crescimento de fibroblastos
FR	Febre reumática
G1cNAc	N-acetil β D-glucosamina
GAS	Streptococos do grupo A de Lancefield
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
HC-UFGM	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
HLA	Complexo principal de histocompatibilidade
ICAM	Molécula de adesão intercelular
IFN	Interferon
IL	Interleucina
IL1-Ra	Antagonista do receptor de interleucina 1
MEC	Matriz extracelular
MMP	Metaloproteinase de matriz

NK	Natural killer
NYHA	New York Heart Association
PDGF	Fator de crescimento derivado de plaquetas
RM	Regurgitação mitral
TCR	Receptor de células T
TGF	Fator de transformação do crescimento
TIMP	Inibidor tecidual de metaloproteinases
TLR	Receptores toll-like
TNF	Fator de necrose tumoral
VCAM	Molécula de adesão celular vascular
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
VMPB	Valvoplastia mitral percutânea por balão

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1. Febre reumática e cardiopatia reumática crônica	17
2.2. Epidemiologia.....	18
2.3. Fisiopatologia	20
2.4. Aspectos genéticos	26
2.5. Estenose mitral reumática.....	26
2.6. Valvoplastia mitral percutânea por balão	30
2.7. Reestenose valvar mitral após intervenção percutânea	32
3. JUSTIFICATIVA	35
4. OBJETIVOS	36
4.1. Objetivo geral	36
4.2. Objetivos específicos.....	36
5. MATERIAIS E MÉTODOS	37
5.1. Desenho do estudo e população estudada.....	37
5.2. Critérios de inclusão	37
5.3. Critérios de exclusão	37
5.4. Procedimentos médicos	37
5.5. Coleta de dados clínicos e ecocardiográficos.....	38
5.6. Avaliação de biomarcadores.....	39
5.7. Desfechos clínicos adversos	42
5.8. Análise estatística	43
6. RESULTADOS	45
6.1. Artigo original	45
7. CONCLUSÕES	69

REFERÊNCIAS	70
ANEXOS	75
Anexo I – Protocolo de inclusão	75
Anexo II – Seguimento clínico.....	78
APÊNDICE	79
Artigo de revisão	79

1. INTRODUÇÃO

A febre reumática (FR) é uma doença resultante da resposta imune à faringoamigdalite causada pela bactéria *Streptococcus pyogenes*. A doença se manifesta inicialmente com variados graus de inflamação das articulações, coração e, menos comumente, gânglios da base, causando artrite e/ou artralgia, cardite e coreia. Enquanto o acometimento articular regride sem sequelas, as lesões valvares podem se resolver, reduzir em gravidade, persistir ou progredir, levando à cardiopatia reumática crônica (CRC). Inicialmente assintomática, a CRC pode levar ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca, acidente vascular encefálico (AVE) ou morte (1, 2).

De acordo com os dados do *Global Burden of Disease (GBD) Study 2019*, estima-se que em 2019 havia no mundo 40,5 milhões de pessoas com CRC, sendo causa de cerca de 306.000 mortes e de 10,7 milhões de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (*DALYs*), indicando um alto impacto socioeconômico. Nos últimos anos, tem ocorrido uma queda na prevalência da CRC. As regiões que apresentam as maiores prevalências são o sudeste asiático, África subsaariana e Oceania, sendo as populações mais pobres e marginalizadas as mais impactadas (3).

Apenas de 3 a 6% da população das áreas endêmicas para faringoamigdalite estreptocócica desenvolve FR (4). Um a dois terços dos pacientes com FR irão desenvolver cardite reumática, e apenas uma porção desses irá desenvolver cardiopatia grave e persistente. Os fatores que determinam a evolução da cardiopatia não são completamente conhecidos (5). Fatores genéticos, principalmente relacionados a genes envolvidos na resposta imune, tem papel importante tanto na suscetibilidade quanto na gravidade da CRC (6).

A CRC se manifesta como doença valvar assintomática ou sintomática com insuficiência cardíaca (33-40%), fibrilação atrial (FA) (14-20%) e eventos cardioembólicos (4-16%). A valva mais acometida é a mitral, sendo a regurgitação mitral (RM) pura a lesão predominante na primeira década de vida e a dupla lesão mitral a partir da segunda década. Posteriormente, a estenose mitral (EM) tende a predominar. A CRC é a principal causa de EM (7-9).

O tratamento da EM importante é baseado na abertura das comissuras fundidas com aumento do orifício valvar. A valvoplastia mitral percutânea por balão (VMPB) é o tratamento de escolha da EM importante nos pacientes com anatomia favorável. (10-12).

O procedimento tem uma taxa de sucesso de 65 a 90%, definida como abertura adequada da valva, sem complicações (13). As principais complicações imediatas são morte (0,2 a 5,9%), tamponamento cardíaco (0,2%), fenômenos embólicos (0,4 a 2,7%) e desenvolvimento de RM importante (1,4 a 13,0%) (14-18). A longo prazo, a taxa de pacientes livres de eventos é aproximadamente 80% em 10 anos e 30% em 20 anos (14-16, 18).

O desenvolvimento de reestenose é a principal causa de deterioração funcional após uma VMPB bem-sucedida (19). Seu desenvolvimento é tempo dependente, mas pode ocorrer em intervalos curtos como um ano, com uma prevalência na literatura que varia de 4 a 39%, de acordo com o tempo de seguimento dos estudos (20).

Os fatores que levam à continuidade da fibrose com subsequente reestenose valvar ainda não são completamente compreendidos. Os principais preditores de reestenose após VMPB são a área valvar mitral (AVM) pós procedimento menor ou igual a $1,8\text{cm}^2$ e um escore de Wilkins-Block maior que 8 (20-23), embora o diâmetro atrial e o gradiente valvar mitral máximo pré-procedimento também possam estar associados (24). A inflamação crônica parece ter papel no desenvolvimento e progressão da reestenose, podendo ser resultante de fatores hemodinâmicos e de novos surtos de FR (25). Acredita-se que o estresse de cisalhamento devido ao fluxo sanguíneo através da valva pode contribuir para a progressão da doença e reestenose valvar através da estimulação da produção de mediadores inflamatórios (26).

O objetivo do presente estudo é estimar a incidência e os fatores preditores de reestenose mitral após VMPB em pacientes com EM reumática.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Febre reumática e cardiopatia reumática crônica

A FR aguda é uma doença que acomete, em geral, crianças e adolescentes de 5 a 15 anos, caracterizada por uma inflamação das articulações, coração, pele, tecido subcutâneo e gânglios da base, causando artrite e/ou artralgia, cardite, eritema marginatum, nódulos subcutâneos e coreia. Tal inflamação é consequente de uma resposta autoimune ao estreptococo beta-hemolítico do grupo A de Lancefiel *Streptococcus pyogenes*, ocorrendo de algumas semanas a alguns meses após um episódio de faringoamigdalite causada por esse patógeno (1, 27, 28).

A cardite decorrente da FR ocorre em 40 a 70% dos casos, acometendo endocárdio, miocárdio e pericárdio (29). No entanto, a valvulite, decorrente da inflamação do endocárdio valvar, é a lesão clinicamente mais importante. A lesão valvar mitral, aórtica e/ou tricúspide se manifesta clinicamente através da presença de sopro cardíaco ou sinais e sintomas de insuficiência cardíaca por disfunção valvar. No entanto, pode ocorrer cardite subclínica, quando as lesões valvares podem ser detectadas ao ecocardiograma, mas não causam sinais ou sintomas clínicos (30). Estudo prévio realizado no estado de Minas Gerais utilizando o ecodopplercardiograma como *screening* diagnóstico (PROVAR *study*), mostrou prevalência de 0,5% de cardiopatia reumática definitiva e 3,7% de casos “borderline”. Esse estudo incluiu 5996 estudantes entre cinco e 18 anos de escolas públicas de Belo Horizonte e da região de Montes Claros, demonstrando que a cardiopatia reumática continua sendo um problema de saúde pública no Brasil (31).

Embora um episódio inicial de FR pode levar a dano valvar importante, na maioria das vezes ocorre dano cumulativo resultante de episódios oligossintomáticos recorrentes de FR (28, 32). Não obstante, 50 a 70% dos pacientes com diagnóstico de CRC não reportam episódios sintomáticos de FR (30).

O acometimento valvar da FR pode involuir e até se resolver, mas pode também persistir ou progredir, levando à CRC, definida como a presença de lesão valvar persistente resultando em regurgitação ou estenose das valvas mitral (principalmente), aórtica e/ou tricúspide (menos frequente) (1). Um estudo prospectivo brasileiro mostrou que 72% das crianças com FR evoluíram com CRC, sendo que 16% evoluíram com disfunção valvar importante (33). O estudo REMEDY mostrou uma alta prevalência de lesões valvares já em grau moderado a

importante nos pacientes com EM (72.9%), RM (60.4%), regurgitação tricúspide (RT) (54.2%), estenose aórtica (EA) (61.9%) e regurgitação aórtica (RA) (44,8%) (9). Cerca de 50% dos pacientes com diagnóstico de CRC grave são submetidos a cirurgia valvar em até 2 anos e 10% morrem em até 6 anos (30).

As complicações da CRC são insuficiência cardíaca (33-40%), FA (14-20%) e eventos cardioembólicos (4,0-16,7%) (7, 9, 30).

Atualmente não existem marcadores preditivos de progressão e gravidade da doença, nem vacinas para prevenir a infecção. Além disso, não existe nenhum tratamento específico que tenha impacto na evolução da CRC uma vez estabelecida.



Figura 1: Progressão da CRC. Fonte: Kumar *et al.* Circulation. 2020

2.2. Epidemiologia

A FR e a CRC são doenças relacionadas à pobreza, más condições de saneamento, aglomerações populacionais, desnutrição e acesso limitado aos recursos de saúde (34). A distribuição da FR entre os sexos é semelhante, mas a CRC é mais prevalente no sexo feminino (3). O sudeste asiático, Oceania e África subsaariana são as regiões que apresentam as maiores prevalências, sendo as populações mais pobres e marginalizadas as mais impactadas, com destaque para as populações indígenas da Austrália e Nova Zelândia (8). Dados do estudo *Global Rheumatic Heart Disease Registry (REMEDY)* mostram que, nos países de baixa e

média renda, os pacientes com CRC apresentam idade média de 28 anos, a maioria do sexo feminino (66,2%) e com alta taxa de desemprego (75,3%) (9).

Dados do estudo *Global Burden of Disease (GBD) Study 2019* estimam um aumento no número global de pessoas com CRC de 15 milhões, em 2005, para 40,5 milhões, em 2019. As Figuras 2 e 3 indicam as taxas estimadas de incidência e prevalência global da CRC em 2021, respectivamente. Entre 1990 e 2012, houve uma queda no número de mortes por CRC. No entanto, entre 2012 e 2017 esse número manteve-se estável e, desde então, apresenta tendência de alta, sendo estimado cerca de 306.000 óbitos por CRC em 2019. Esses dados podem indicar melhorias no acesso ao sistema de saúde nos países mais pobres, já que o aumento no número de casos pode estar relacionado ao aumento do número de diagnósticos realizados devido a uma maior disponibilidade de exame de ecocardiografia e à maior sobrevida dos pacientes decorrente do tratamento invasivo das lesões valvares. Por outro lado, é uma patologia que acomete principalmente indivíduos jovens, com um pico de prevalência global de 20 a 29 anos, levando a 10,7 milhões de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALYs) (3, 4).

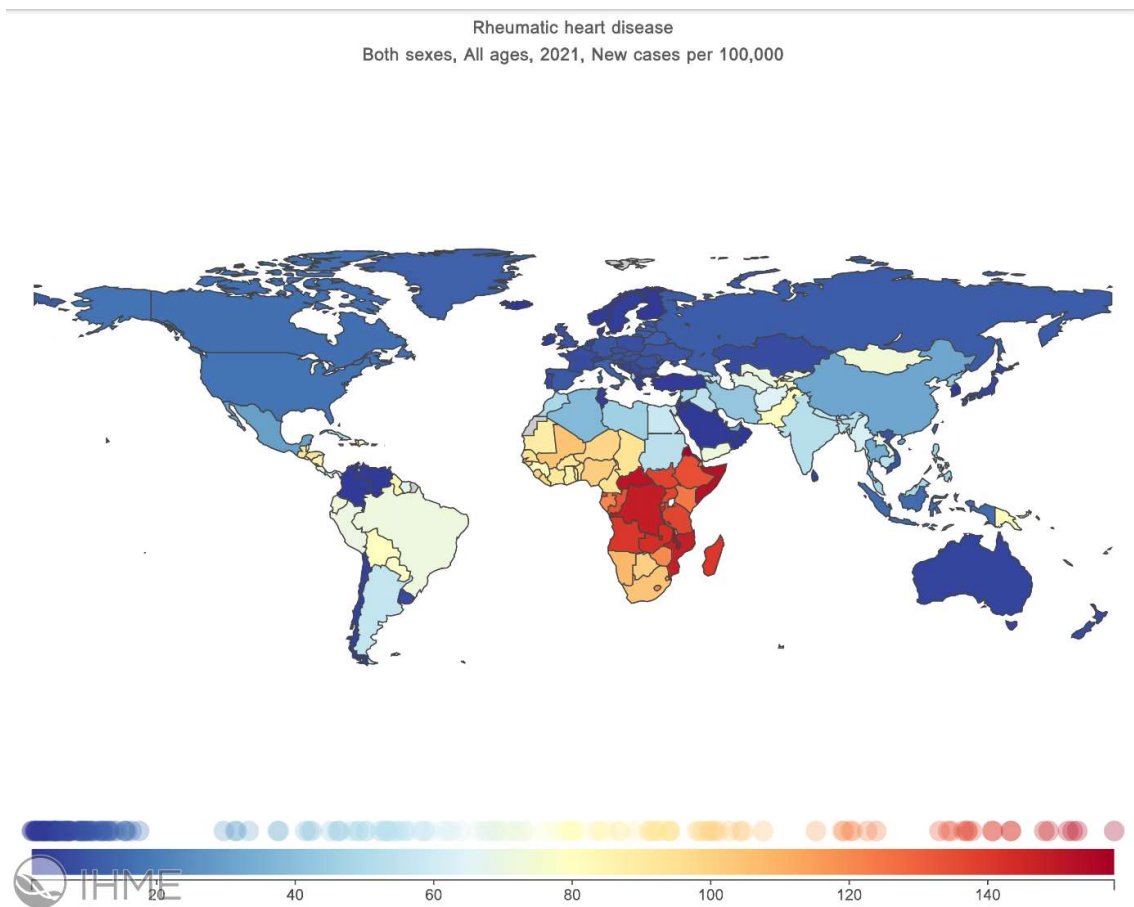


Figura 2: Incidência global de CRC em 2021 por 100.000 habitantes. Fonte: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>

Rheumatic heart disease
Both sexes, All ages, 2021, Prevalent cases per 100,000

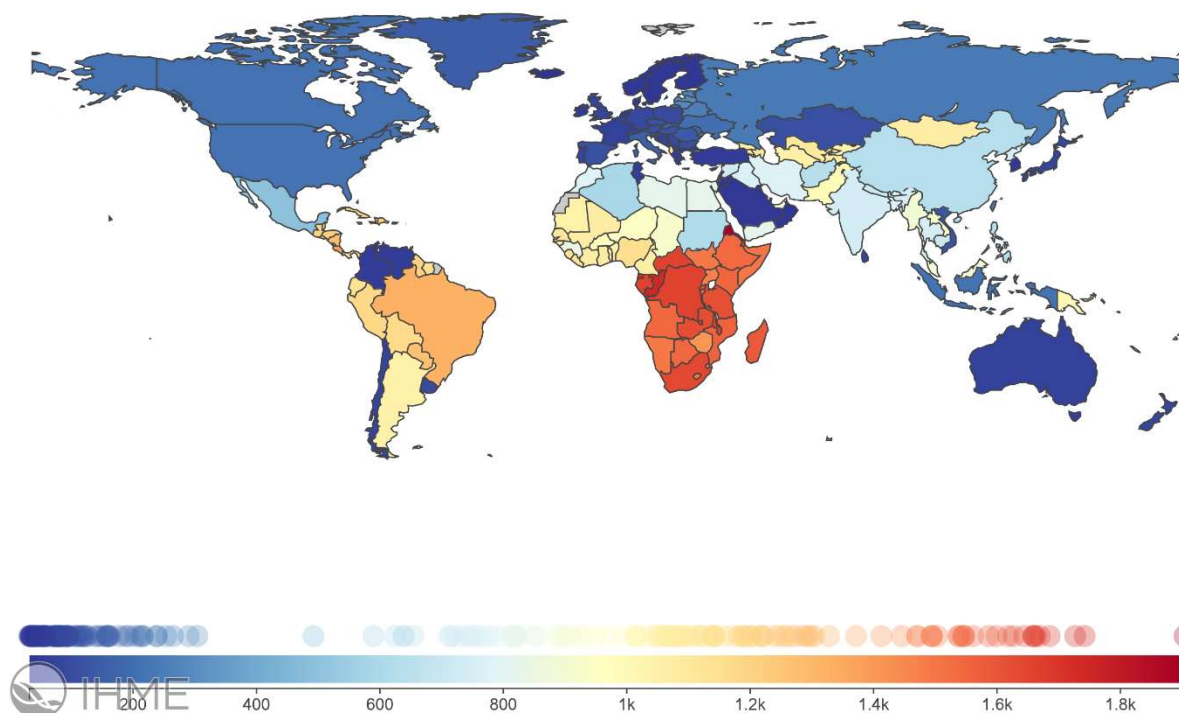


Figura 3: Prevalência global de CRC em 2021 por 100.000 habitantes. Fonte: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>

2.3. Fisiopatologia

O desenvolvimento da FR/CRC se dá pelo mecanismo de mimetismo antigênico, definido como o compartilhamento de epítomos entre o patógeno e o hospedeiro, associado a uma resposta imune humoral e celular anormal. Dessa forma, a fisiopatologia da doença é baseada na tríade: presença do *S. pyogenes*, um hospedeiro geneticamente suscetível e uma resposta imune exacerbada (28).

O estreptococo do grupo A apresenta em sua parede celular carboidratos, como a N-acetil β D-glucosamina (GlcNAc), ligados a proteínas de membrana, dentre elas a proteína M, proteína T, proteína R, streptopain e proteína de choque térmico 70. Várias proteínas plasmáticas, como lectina ligadora de manose (MBL), ficolinas (FCN) e proteínas do sistema do complemento, se ligam a essas estruturas bacterianas. Macrófagos teciduais reconhecem e fagocitam o patógeno através de receptores de membrana que se ligam tanto a essas proteínas

plasmáticas quanto a estruturas da própria bactéria, como receptores de manose, que se ligam diretamente a resíduos terminais de manose presentes em glicopeptídeos da parede celular bacteriana. Além desses, outros receptores atuam na ativação de fagócitos, embora não participem diretamente na fagocitose do microorganismo, como os receptores semelhantes ao Toll (TLR), em especial o TLR-2. Esses macrófagos ativados secretam TNF- α , IL-1 e quimiocinas. O TNF- α e a IL-1 atuam nas células endoteliais e induzem a expressão de várias moléculas de adesão, como VCAM-1 e ICAM-1, enquanto as quimiocinas atuam ativando as integrinas VLA-4 e LFA-1 presentes nos leucócitos, estimulando o recrutamento de neutrófilos, monócitos e macrófagos para o local de infecção e fagocitose da bactéria. Os macrófagos secretam ainda IL-6 e IL-12, ativando a imunidade adaptativa. A IL-6 induz a imunidade humoral através da estimulação da produção de linfócitos B, que irão produzir anticorpos. Já a IL-12 induz a imunidade celular estimulando a diferenciação de linfócitos T naive em linfócitos Th1, além de estimular, juntamente com a IL-18, linfócitos T e células NK a secretarem IFN- γ , que induzem a ativação de mais macrófagos (5).

Alguns epítomos do *S pyogenes* são homólogos a proteínas cardíacas humanas como actina, miosina, tropomiosina, ceratina, vimentina e laminina. Em indivíduos geneticamente suscetíveis ocorre, então, uma resposta imune humoral e celular exacerbada cruzada contra proteínas do próprio hospedeiro. Autoanticorpos podem se ligar a autoepítomos que apresentam sequências de aminoácidos idênticas aos da bactéria, epítomos com sequências homólogas, mas não idênticas, e até epítomos de diferentes moléculas, como de carboidratos, DNA e gangliosídeos. Já linfócitos T CD4⁺ auto reativos são ativados a partir da apresentação de antígenos estreptocócicos que apresentam similaridade estrutural ou sequencial com autoepítomos pelas células apresentadoras de antígenos (APCs) via HLA classe II via receptor de células T (TCR). Essas células T periféricas migram para o tecido cardíaco, onde se expandem localmente e se tornam capazes de reconhecer autoantígenos distintos do epítomo patogênico (5).

Acredita-se que a FR aguda se inicie por um processo mediado por anticorpos e se perpetue pela imunidade celular. Alguns pacientes com FR aguda irão desenvolver preferencialmente uma resposta humoral (tipo Th2), com produção de IL-4, IL-5 e IL-13, manifestando-se com quadros de cardite leve, coreia de Sydenham e artrite. Por outro lado, outros pacientes irão desenvolver uma resposta imune celular (tipo Th1) intensa e duradoura, com a produção de citocinas inflamatórias como TNF- α , IL-1, IL-6 e IFN- γ . Sabe-se que células mononucleares periféricas desses pacientes secretam quantidades maiores de IL-1, que

apresenta um papel fundamental na resposta inflamatória, principalmente na fase aguda da FR (2, 5, 35). Enquanto o IFN- γ induz o processamento e apresentação de antígenos, o TNF- α tem um papel importante no recrutamento de células para o sítio de inflamação e a IL-6 estimula a produção de anticorpos pelas células B. Níveis mais elevados de IL-6 e TNF- α estão associados a maior gravidade da disfunção valvar (36). Esses pacientes apresentam também uma produção aumentada de IL-17, IL-23 e IL-2 e reduzida de IL-4 e IL-5. A IL-17 e a IL-23 são citocinas da resposta Th17 e desempenham um papel pró-inflamatório importante na mediação de inflamações crônicas e doenças autoimunes, como lúpus, psoríase, esclerose múltiplas e artrite reumatoide, enquanto a IL-4 e IL-5 são citocinas tipicamente Th2, que regulam a atividade inflamatória. Já a IL-2 é uma citocina produzida por linfócitos T que tem ação autócrina, estimulando a proliferação de células T e B e a síntese de citocinas e anticorpos, mas também estimulando a apoptose de células T e a produção de células T reguladoras, promovendo um mecanismo de controle da inflamação (36, 37).

A valva mitral é constituída por células endoteliais, que revestem suas faces atrial e ventricular, e células intersticiais, que produzem a matriz extracelular (MEC), constituída de três camadas de tecido conjuntivo especializado (36). A CRC leva a mudanças substanciais na arquitetura valvar devido à infiltração de células inflamatórias e à diferenciação das células intersticiais em células semelhantes a miofibroblastos produtoras de colágeno, alterando a MEC, causando fibrose e espessamento (17). Inicialmente, anticorpos contra antígenos do *S pyogenes* se ligam de forma cruzada a proteínas como a laminina, presentes na matriz extracelular do endotélio valvar, levando à infiltração de macrófagos, células B, linfócitos T CD4⁺ e, em menor proporção, linfócitos T CD8⁺ (38). Ocorre ainda a produção de VCAM-1 e P-selectina, bem como de quimiocinas, como CCL1/I-309 e CXCL9/Mig, estimulando ainda mais a infiltração dessas células no tecido valvar (2, 38). Após a lesão do endotélio valvar, ocorre a exposição de epítomos intracelulares, como a miosina, amplificando a resposta inflamatória. Além disso, o dano valvar inicial expõe o colágeno presente na membrana basal, levando à produção de anticorpos anti-colágeno. A proteína M do estreptococo pode se ligar ao colágeno tipo IV exposto, desencadeando a formação de autoanticorpos colágeno específicos (2, 27). Macrófagos recrutados para o tecido valvar secretam, entre outras citocinas, IL-1 β , TGF- β , VEGF e FGF. A produção aumentada de IL-1 β induz a produção de metaloproteinases de matriz (MMPs), enzimas que degradam a MEC e a elastina, induzindo a calcificação valvar através da diferenciação de células intersticiais valvares em um fenótipo osteoclástico. Além disso, as MMPs induzem, juntamente com o TGF- β e o FGF, o desenvolvimento de fibrose

através do recrutamento e ativação de fibroblastos, com a deposição de colágeno tipo I e tipo II. Já a secreção de VEGF causa na valva uma abundante rede neovascular de grandes vasos imaturos, o que facilita ainda mais a chegada de células e mediadores inflamatórios. Esse processo culmina com fibrose, calcificação e neovascularização da valva, alterando sua conformação e função (17, 36).

Ao longo da evolução da doença, ocorrem modificações no perfil das citocinas produzidas e na relação entre células T CD4+ e CD8+. Durante a fase de FR aguda, há um predomínio de IL-2 e IFN- γ , com altos níveis de IL-6, TNF- α , IL-8/CXCL8 e IP-10/CXCL10, além de um predomínio de células CD4+, com uma relação CD4+/CD8+ de 1,84. Na fase inicial da CRC ocorre um aumento na concentração de TNF- α e uma queda na concentração de IL-6 e na relação CD4+/CD8+ para 1,06. Na fase crônica quiescente ocorre uma queda na produção de TNF- α e uma inversão da relação CD4+/CD8+ para 0,96 (39). Essa mudança de padrão é influenciada pela IL-10, que inibe a produção de citocinas Th1 e promove a proliferação de linfócitos T CD8+. Encontra-se níveis mais elevados de IL-10 em indivíduos na fase crônica da cardiopatia em relação a indivíduos com FR aguda (40, 41).

O mecanismo pelo qual a atividade inflamatória na CRC se perpetua, levando à progressão do acometimento valvar, ainda não é completamente conhecido (42). Acredita-se que esteja relacionado a um estímulo imunológico extrínseco causado por episódios repetidos de faringoamigdalite estreptocócica, já que 25% dos indivíduos com FR aguda apresentam crescimento do estreptococo do grupo A em cultura de faringe e vários pacientes persistem como portadores assintomáticos da bactéria por 3 a 4 meses após uma infecção (2). Infecções estreptocócicas recorrentes estão associadas a uma maior liberação de IL-17 pelas células Th17, recrutando neutrófilos e macrófagos para o tecido valvar (42). De fato, a profilaxia secundária com penicilina para erradicação do *S pyogenes* é atualmente a única estratégia eficaz para prevenção da progressão da doença (2). Outro mecanismo proposto é que fatores hemodinâmicos podem estar envolvidos na progressão da doença de forma semelhante ao que ocorre com a valva aórtica bicúspide. O estresse de cisalhamento devido ao fluxo sanguíneo turbilhonado através da valva lesada pelo processo reumático inicial pode estimular a ativação de TGF- β 1 latente bem como a sua secreção por plaquetas. Sabe-se que as plaquetas contribuem com cerca de 45% do TGF- β 1 basal circulante e têm 40–100 vezes mais TGF- β 1 latente que qualquer outra célula. Dessa forma, supõem-se que alterações no eixo plaqueta-TGF- β 1 mediam uma inflamação crônica persistente e um remodelamento inadequado da MEC,

contribuindo para a progressão e gravidade da CRC (43, 44). As figuras 4 e 5 ilustram os mecanismos envolvidos na patogênese da CRC.

Macroscopicamente, a lesão valvar inicia com o surgimento de nódulos translúcidos ao longo da linha da comissura valvar. Com a cronificação da lesão, a valva se espessa, fibrosa e calcifica, causando fusão de comissuras e lesão das cordoalhas tendíneas. (1, 27, 35, 38).

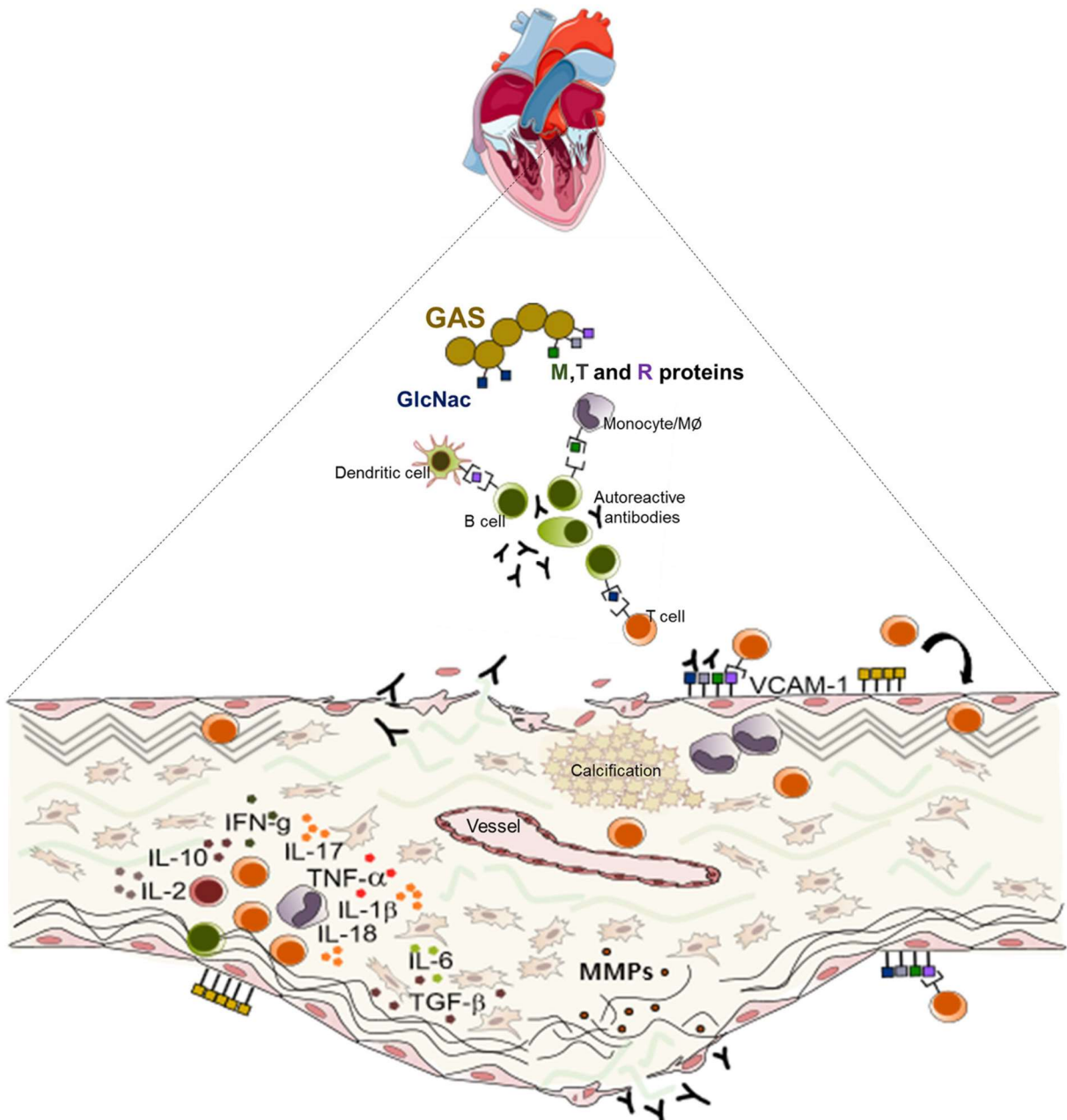


Figura 4: Representação esquemática dos mecanismos de patogênese da valvopatia reumática. Fonte: Passos *et al.* *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2020

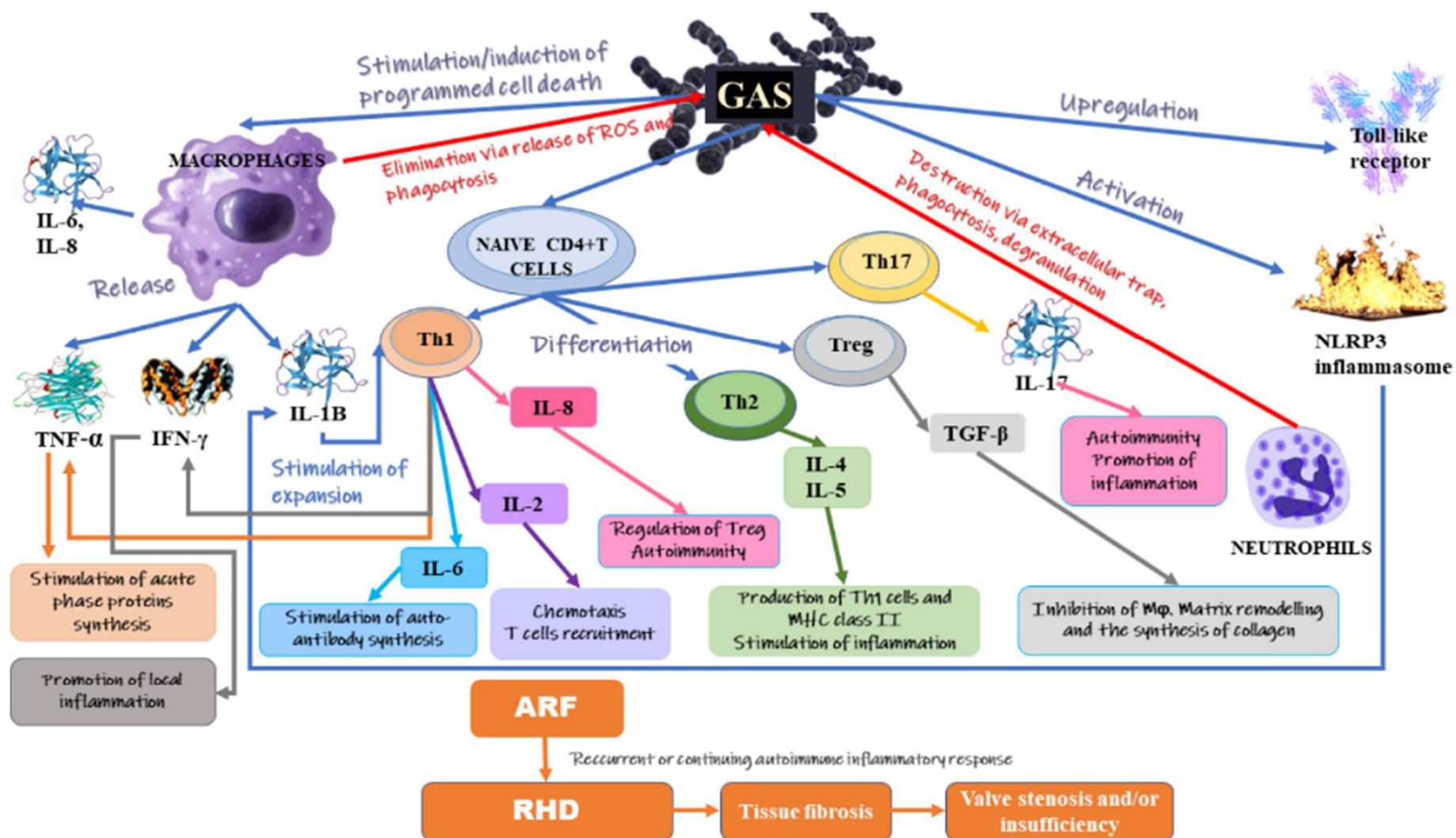


Figura 5: Os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da cardiopatia reumática. Fonte: Franczyk et al. International Journal of Molecular Sciences, 2022.

2.4. Aspectos genéticos

A susceptibilidade para o desenvolvimento de FR/CRC é hereditária, como demonstra a alta taxa de concordância entre gêmeos monozigóticos comparados com gêmeos dizigóticos (44% vs 12%). O polimorfismo de genes envolvidos na resposta imune inata e adaptativa desempenha um papel importante na suscetibilidade e na gravidade da CRC. Destacam-se os genes que codificam as proteínas TLR2 e FCN2 (envolvidas no reconhecimento e eliminação da bactéria), MASP2, MBL2, MIF e FCGR2A (envolvidos no clareamento de imunocomplexos), IL1-Ra, TNF e TGF- β 1 (que regulam a proliferação, diferenciação e migração celular), IL-10 (que induz citocinas anti-inflamatórias), e CTLA4 (que interfere na resposta mediadas por células T) (1). Vários estudos reportaram a associação de moléculas HLA classe II codificadas pelos genes DRB1 e DQ1, localizados no braço curto do cromossomo 6, com a susceptibilidade para o desenvolvimento de FR/CRC, em especial HLA-DR7 (encontrado em populações do sudeste do Brasil, Egito, Turquia e Letônia) e HLA-DR4 (4). O polimorfismo nos genes codificadores das citocinas IL-2, IL-4, IL-6 e IL-10 está associado com a progressão da forma subclínica para manifestações mais graves da doença (45).

2.5. Estenose mitral reumática

A CRC é a principal causa de EM (46). É uma doença progressiva, caracterizada por um período de latência entre o acometimento reumático inicial e o desenvolvimento de estenose significativa com sintomas associados (10).

A valva mitral é composta por três finas camadas de MEC especializadas contendo células intersticiais valvares e recobertas por endotélio. A progressão do processo reumático leva a uma mudança substancial na arquitetura valvar devido a alterações na MEC e nos componentes celulares. Os principais achados anatomopatológicos da EM consistem no espessamento dos folhetos valvares, áreas de calcificação, fusão comissural e encurtamento de cordoalhas (12).

O principal sintoma é a dispneia, que ocorre, inicialmente, em situações que aumentam a pressão venocapilar pulmonar (esforço físico, gestação, FA). Em estágios mais avançados, pode acontecer mesmo no repouso, com ortopneia e dispneia paroxística noturna. Outros sintomas são palpitações, hemoptise, disfonia, disfagia e tosse (12). A maioria dos casos de EM são detectados quando ocorrem complicações como insuficiência cardíaca, FA ou eventos

cardioembólicos. É a principal valvopatia que complica o curso de uma gestação, com significativa morbimortalidade materno-fetal (7). Ao exame físico, observa-se: estalido de abertura da valva mitral, sopro diastólico em ruflar mitral, em decrescendo, logo após o estalido, com reforço pré-sistólico no final da diástole presente nos pacientes em ritmo sinusal (12).

O ecocardiograma confirma o diagnóstico e define a gravidade da estenose. Os principais achados ecocardiográficos são a fusão comissural e a presença da abertura do folheto anterior em *dome*. O folheto posterior geralmente tem sua movimentação restrita durante a diástole. Os folhetos geralmente são espessados e podem apresentar calcificação (7). A EM importante é definida pela presença de uma AVM $\leq 1,5 \text{ cm}^2$ avaliada na planimetria, geralmente com um gradiente transmitral médio $\geq 10 \text{ mmHg}$ em uma frequência cardíaca normal (10-12). Por meio do ecocardiograma, é realizada também a avaliação de aspectos estruturais da valva mitral importantes para definir o tipo de tratamento a ser proposto.

Vários escores foram criados para avaliar a anatomia da valva mitral. O escore de Wilkins-Block considera quatro parâmetros: mobilidade dos folhetos, espessamento valvar, grau de calcificação e acometimento do aparato subvalvar. Uma graduação de um a quatro pontos para cada item resulta num escore que pode variar de 4 a 16 pontos (47). Uma limitação desse escore é não predizer o desenvolvimento de RM após a intervenção, que é um importante indicador de resultados em longo prazo após VMPB. Posteriormente, foi proposto o escore de Nunes, que incorpora novos parâmetros quantitativos para a avaliação da morfologia da valva mitral, principalmente o deslocamento dos folhetos (Figura 6) e a assimetria no remodelamento comissural (Figura 7). Esse escore mostrou-se mais preciso na previsão do desfecho do procedimento do que o escore de Wilkins (48). Além disso, ele foi particularmente útil na previsão da RM após VMPB (Quadro 3). Mesmo assim, a predição da RM após o procedimento ainda não é acurada e novos parâmetros são necessários para definir melhor o risco de desenvolvimento dessa complicação comum.

Quadro 1: Escore ecocardiográfico de Wilkins-Block

<p>Mobilidade dos folhetos:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Mobilidade elevada da valva com apenas restrição nas extremidades dos folhetos2. Regiões medial e basal apresentam mobilidade normal3. A valva continua se movendo adiante na diástole, principalmente na base4. Nenhum ou mínimo movimento dos folhetos em diástole
<p>Acometimento subvalvar:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Mínimo espessamento subvalvar exatamente abaixo dos folhetos mitrais2. Espessamento de cordas estendendo-se por mais de um terço do comprimento3. Espessamento expandindo-se para o terço distal das cordas4. Espessamento extenso e encurtamento de todas as estruturas das cordas expandindo-se para os músculos papilares
<p>Espessura dos folhetos:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Espessamento dos folhetos com espessura próxima do normal (4-5 mm)2. Camadas médias normais, espessamento considerável de margens (5-8 mm)3. Espessamento expandindo através de toda a camada (5-8 mm)4. Espessamento considerável de toda a camada do tecido (> 8-10 mm)
<p>Calcificação valvar:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Uma área única de ecoluminosidade aumentada2. Mínimas áreas de luminosidade confinadas às margens do folheto3. Luminosidade expandindo-se dentro da porção média dos folhetos4. Luminosidade extensa, além dos limites dos folhetos

Fonte: Wilkins *et al.* Br Heart J, 1988.

Quadro 2: Escore ecocardiográfico revisitado para predição de resultados imediatos após VMPB (escore de Nunes)

Variáveis	Pontos (0 a 11)	Categoria de risco
Área valvar mitral $\leq 1\text{cm}^2$	2	Baixo (0-3)
Excursão máxima dos folhetos $\leq 12\text{mm}$	3	
Relação das áreas comissurais ≥ 1.25	3	Intermediário (4-5)
Comprometimento subvalvar †	3	Alto (6-11)

†: espessamento ausente ou leve versus importante

Fonte: Nunes *et al.* Circulation, 2014.

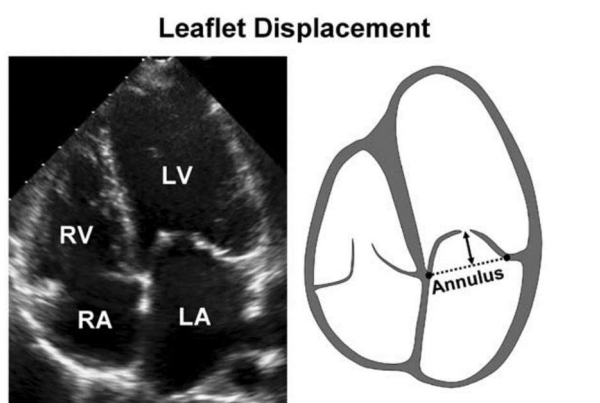


Figura 6: Avaliação do deslocamento apical máximo dos folhetos em relação ao anel mitral. Fonte: Nunes *et al.* Circulation, 2014.

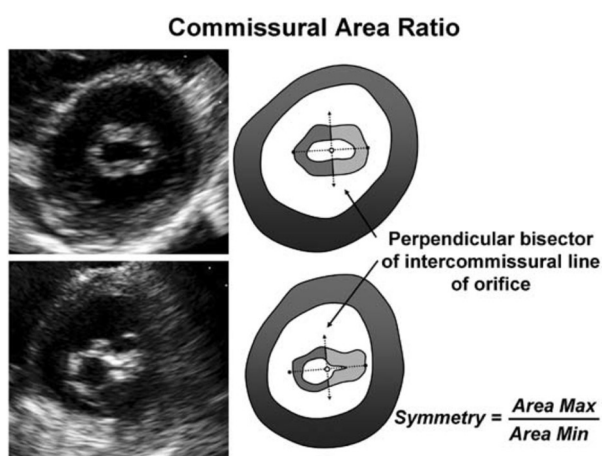


Figura 7: Avaliação da relação das áreas comissurais. Fonte: Nunes *et al.* Circulation, 2014.

Publicamos o artigo de revisão *Rheumatic Mitral Stenosis: Update in Diagnosis and Evaluation* (APÊNDICE) com o objetivo de fornecer uma visão geral sobre os métodos atuais de diagnóstico e avaliação da EM reumática.

2.6. Valvoplastia mitral percutânea por balão

O tratamento da EM importante é baseado na abertura das comissuras fundidas para aumentar a área valvar e reduzir a pressão do átrio esquerdo.

Em 1984, Inoue *et al* desenvolveram uma técnica de comissurotomia mitral percutânea por cateter balão como uma alternativa à cirurgia aberta, exemplificado na Figura 8 (49). O diâmetro do balão é definido utilizando a altura do paciente como parâmetro, de acordo com a seguinte fórmula: diâmetro do balão (mm) = altura do paciente (cm)/10 + 10. Durante e após o procedimento, é realizado ecocardiograma para avaliar a abertura das comissuras e a AVM, bem como para avaliar a ocorrência de complicações e o surgimento ou agravamento de RM. Caso não haja piora da RM e a AVM ainda esteja $\leq 1,5 \text{ cm}^2$, pode ser realizada nova insuflação do cateter balão com o incremento de 1 ml no volume do balão (13).

A VMPB está indicada nas seguintes situações: (1) pacientes sintomáticos (classe funcional II-IV NYHA) com AVM $\leq 1,5 \text{ cm}^2$ e morfologia valvar favorável, (2) pacientes assintomáticos com AVM $\leq 1,5 \text{ cm}^2$ com morfologia favorável com fatores complicadores, incluindo FA de início recente ou pressão sistólica na artéria pulmonar (PSAP) $\geq 50 \text{ mmHg}$ em repouso, (3) pacientes sintomáticos com AVM $> 1,5 \text{ cm}^2$ com evidência de estenose hemodinamicamente significativa (pressão de oclusão de artéria pulmonar $> 25 \text{ mmHg}$ ou gradiente valvar mitral médio $> 15 \text{ mmHg}$ durante esforço), (4) pacientes muito sintomáticos com AVM $\leq 1,5 \text{ cm}^2$ com anatomia sub-ótima mas que apresentam alto risco para intervenção cirúrgica. O procedimento é contraindicado na presença de trombo no átrio esquerdo ou de RM moderada ou importante (10-12).

Os principais preditores de sucesso da VMPB são a AVM, o espessamento subvalvar e a calcificação valvar. As características dos pacientes, as estratégias de intervenção e a experiência da equipe envolvida no procedimento também influenciam os resultados (13). Um escore de Wilkins-Block > 8 prediz uma abertura insuficiente da válvula, o que está associado a redução da sobrevida livre de eventos (47).

O procedimento tem uma taxa de sucesso de 65 a 90%. As principais complicações imediatas são morte (0,2 a 0,4%), tamponamento cardíaco (0,2 a 1,9%), fenômenos embólicos

(0,3 a 1,17%) e desenvolvimento de RM importante (1,4 a 7,5%), sendo que 2% dos pacientes irão necessitar de troca valvar de urgência (14-18). O desenvolvimento de RM pós VMPB pode ocorrer por 4 mecanismos, apresentados em ordem de maior frequência: (1) RM comissural, (2) laceração do folheto posterior nos seguimentos P3 ou P1 com RM comissural, (3) laceração do folheto anterior ou posterior em seu segmento central (A2 ou P2) e/ou lesão subvalvar, (4) RM central associada a abertura valvar excessiva (50). A lesão do segmento central do folheto anterior (A2) é a mais associada a instabilidade hemodinâmica e necessidade de cirurgia de emergência (50).

A longo prazo, a taxa de pacientes livres de eventos (morte, nova VMPB, troca valvar mitral, CF III ou IV de NYHA) é em torno de 80% em 10 anos e 30% em 20 anos, sendo a taxa de nova VMPB ou cirurgia cardíaca de 28,5% em 15 anos e a taxa de sobrevida de 61,9% em 15 anos (14-16, 18).

Em nosso estudo anterior, demonstramos que após o alívio da obstrução valvar com melhora dos parâmetros hemodinâmicos, houve redução significativa nos níveis plasmáticos de IL-1 β , IL-12, IL-6, IL-4, PDGF e CCL11. Estratificando os pacientes de acordo com eventos adversos após 28 meses de acompanhamento mediano, houve uma queda significativa nos níveis de IL-1 β , IL-12, IL-6, IL-4, IFN- γ , CXCL-10, VEGF, FGF e PDGF nos pacientes que não apresentaram eventos comparados com os pacientes com desfechos adversos. Esses achados indicam uma correlação entre a manutenção da inflamação e a ocorrência de reestenose, levando a eventos adversos futuros (51).

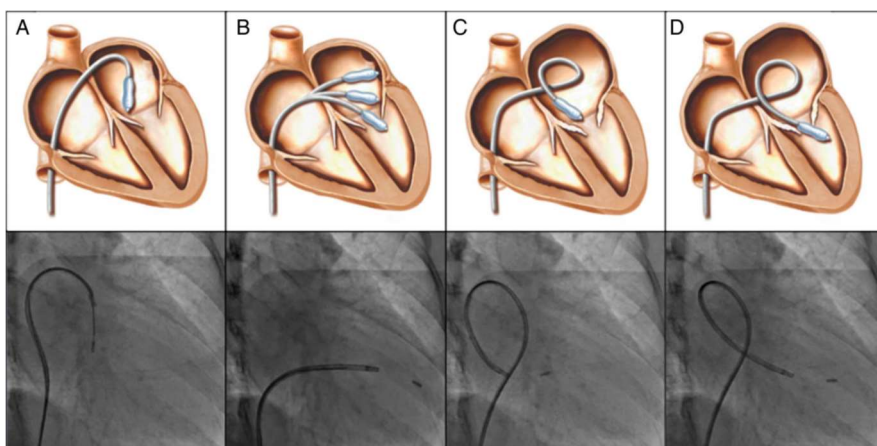


Figura 8: Valvoplastia mitral percutânea por balão. (A) Através da veia femoral direita, é introduzida no átrio direito uma bainha com uma agulha de punção transeptal. É realizada, então, a punção do septo interatrial na fossa *ovalis*, de modo a acessar o átrio esquerdo. (B) O cateter balão é introduzido no átrio esquerdo via transeptal. (C) O cateter balão ultrapassa o orifício mitral, onde é posicionado com sua porção apical no interior do ventrículo esquerdo. (D) A porção distal do balão é inflada e o cateter é tracionado para trás até atingir o lano valvar mitral. Em seguida, é inflada a porção proximal do balão, causando a abertura das comissuras e aliviando a estenose. Fonte: Nunes, *et al.* Heart 2016

2.7. Reestenose valvar mitral após intervenção percutânea

O desenvolvimento de reestenose (Figura 9) é a principal causa de deterioração funcional após uma VMPB bem-sucedida e está se tornando uma apresentação frequente da EM nos países ocidentais (19). Seu desenvolvimento é tempo dependente, mas pode ocorrer em intervalos curtos como um ano. De acordo com a literatura, a incidência de reestenose varia de 4 a 39%, de acordo com o tempo de seguimento dos estudos, com uma taxa de sobrevida livre de eventos em 5 e 10 anos variando de 75-94% e 61-90%, respectivamente, como demonstrado na Tabela 1 (15, 16, 24, 52-57). Bouleti *et al*, em um seguimento de 912 pacientes submetidos a VMPB, mostraram uma incidência de reestenose mitral com indicação de reabordagem de 38,4% em 20 anos, sendo 24% dos pacientes submetidos a novo procedimento percutâneo e 76% submetidos a cirurgia de troca valvar (16).

Tabela 1: Resumo dos principais estudos que avaliaram incidência de morte, nova VMPB e troca valvar mitral em pacientes submetidos à VMPB.

Referência (Autor/Ano)	Nº de pacientes	Idade (anos)	Seguimento (anos)	Eventos
Song/2009 (57)	329	43,2 ± 10,8	9,1 (6,2-10,4)	13,7%
Bouleti/2012 (16)	912	49,0 ± 14,0	10,7 (4,6-15,8)	33,4%
Mechmeche/2017 (56)	155	46,2 ± 11,0	7,9 ± 2,2	35,5%
Khan/2017 (53)	84	35,0 ± 11,0	8,0	28,1%
Mazurkiewicz/2017 (55)	97	51,6 ± 12,2	2,4	22,7%
Kim/2018 (54)	742	41,2 ± 11,1	17,8 ± 4,2	45,9%
Braiteh/2019 (15)	105	42,7	10,2 (4,13-14,3)	38,1%
Dadjo/2021 (52)	186	47,0 ± 11,7	5,7 ± 3,2	14,1%
Meneguz-Moreno/2023 (24)	1794	36,5 ± 12,8	9,03 (0,33- 23,38)	26,0%

Vários estudos mostram que os resultados obtidos em uma segunda VMPB após o desenvolvimento de reestenose são semelhantes ao primeiro procedimento, mostrando que este é um procedimento seguro e eficiente (58-60). Alguns pacientes chegaram a fazer até mesmo uma terceira abordagem. Em uma coorte de 1849 pacientes, sete (0,38%) foram submetidos a segunda e terceira VMPB após $6,4 \pm 2,5$ anos e $12,5 \pm 6,5$ anos, respectivamente (61).

Os fatores que levam reestenose valvar provavelmente são os mesmos que levam à progressão da CRC, ou seja, fatores infecciosos pela recorrência de episódios de infecção estreptocócica e fatores hemodinâmicos. Foi observado o desenvolvimento de reestenose precoce em pacientes com recorrência de FR aguda (62). No entanto, a reestenose é mais observada em pacientes adultos, sem recorrência de FR e em uso de profilaxia secundária.

Vários fatores foram associados à reestenose, sendo os principais preditores de reestenose após VMPB a AVM pós procedimento menor ou igual a $1,8\text{cm}^2$ e um escore de Wilkins-Block pré procedimento maior que 8 (20-23). Esses dois fatores refletem os aspectos anatômicos que predisõem a um maior turbilhonamento do fluxo sanguíneo transmitral. Meneguz-Moreno *et al*, em um estudo de 1794 pacientes seguidos por 24 anos, mostraram uma taxa de reestenose de 26%. Foram preditores independentes de reestenose o diâmetro atrial esquerdo pré VMPB (HR 1,03; 95% IC 1,02-1,05; $P < 0,01$), o gradiente valvar máximo pré VMPB (HR 1,02; 95% IC 1,00-1,03; $P = 0,04$) e o escore de Wilkins-Block (HR 1,38; 95% IC 1,14-1,67; $P < 0,01$). Mais ainda, dentre os critérios avaliados no escore de Wilkins-Block, a calcificação dos folhetos e o espessamento do aparato subvalvar foram preditores independentes de reestenose. Esses achados sugerem ainda mais a importância do fator hemodinâmico para o desenvolvimento de reestenose (24). Rifaie *et al* observaram que indivíduos que apresentaram reestenose após VMPB apresentavam níveis plasmáticos de IL-6 significativamente maiores quando comparados com indivíduos sem reestenose (19). Mechmeche *et al* encontraram associação de reestenose com níveis plasmáticos de TNF- α superior a 80ng/ml, enquanto níveis de inibidor tecidual de metaloproteinases 2 (TIMP-2) superior a 289 ng/ml protegeram contra o desenvolvimento de reestenose. Sabe-se que MMPs são críticas para o remodelamento da MEC e a secreção de TGF- β , contribuindo assim para o desenvolvimento de fibrose (56). Por outro lado, outros estudos não conseguiram demonstrar a associação entre outros marcadores inflamatórios, como os níveis de proteína C reativa (PCR) ou a razão neutrófilos-linfócitos, com reestenose mitral (63, 64).

Rifaie *et al* observaram que o uso de colchicina reduziu os níveis plasmáticos de IL-6 e PCR em pacientes com CRC (65). No entanto, ainda não se sabe se isso pode reduzir a

progressão do dano valvar. Da mesma forma, Yousef *et al* demonstraram que o uso de penicilina também está associado à redução dos níveis desses marcadores inflamatórios. Esses achados sugerem haver episódios de reinfeção pelo *S pyogenes* levando à manutenção da resposta inflamatória e que esse processo possa ser reduzido através da profilaxia secundária (66).

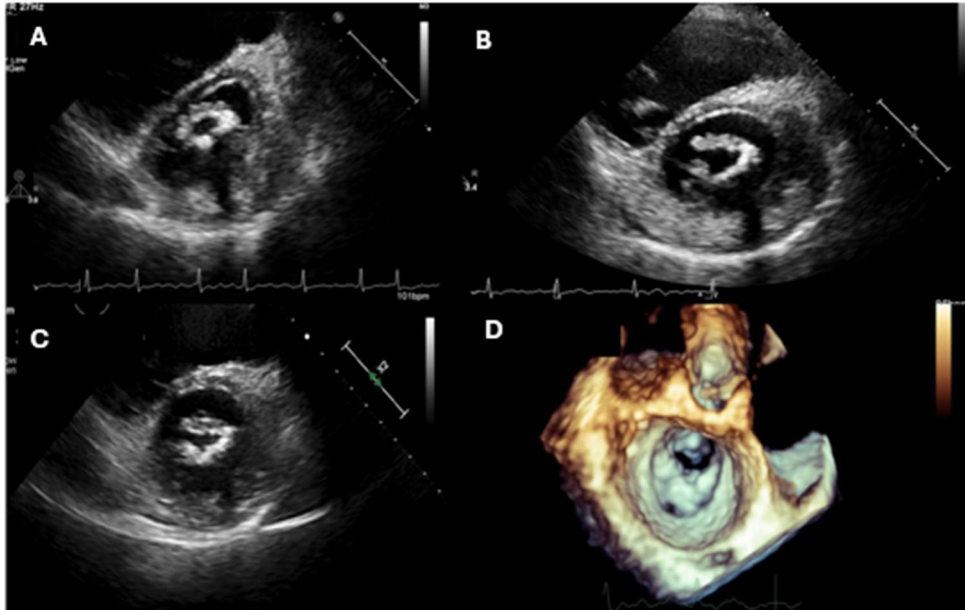


Figura 9: Imagem ecocardiográfica mostrando: (A) valva mitral estenótica; (B) valva mitral pós VMPB com abertura da comissura pósteromedial; (C) reestenose valvar mitral; (D) imagem ecocardiográfica transesofágica em 3D (zoom da valva mitral) mostrando reestenose valvar.

3. JUSTIFICATIVA

A CRC é uma doença importante em países em desenvolvimento, pela sua morbimortalidade. Como a prevalência de FR ainda é alta, embora já venha apresentando queda em sua incidência, e as estratégias de prevenção ainda são deficientes nesses países, espera-se que a CRC ainda se manterá prevalente no futuro próximo.

A VMPB é o tratamento de escolha em pacientes com EM importante com anatomia favorável, por ser um procedimento menos invasivo e com menor morbimortalidade em relação à cirurgia. No entanto, um número expressivo de pacientes evolui com reestenose valvar mitral, que é a principal causa de deterioração funcional desses indivíduos, sendo necessário nova VMPB ou até mesmo troca valvar mitral em alguns casos. Além disso, a emigração de indivíduos com CRC de áreas endêmicas para países desenvolvidos torna a reestenose mitral uma importante forma de apresentação da doença nessas regiões, mostrando a importância global da doença.

Os mecanismos que levam à reestenose valvar após uma VMPB bem-sucedida, bem como os fatores preditivos de seu desenvolvimento, ainda não são bem conhecidos.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo geral

- Determinar os fatores associados à reestenose mitral após VMPB bem-sucedida em pacientes com EM reumática.

4.2. Objetivos específicos

- Verificar a incidência de reestenose mitral após VMPB em uma coorte contemporânea de pacientes com EM reumática.
- Identificar os preditores clínicos e ecocardiográficos associados à reestenose mitral.
- Analisar a correlação entre mediadores inflamatórios após VMPB e área valvar em longo prazo em um subgrupo de pacientes.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1. Desenho do estudo e população estudada

Trata-se de uma coorte prospectiva de pacientes com EM reumática submetidos a VMPB entre janeiro de 1997 e maio de 2023 que foram acompanhados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM). Representa um sub-projeto de uma linha de pesquisa em EM, previamente aprovado pelo COEP com o parecer de número ETIC 528/08. Todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido para participar do estudo.

5.2. Critérios de inclusão

- Pacientes com EM reumática importante submetidos a VMPB com sucesso, definido pela obtenção de uma AVM maior ou igual a 1,5 cm², sem o desenvolvimento de complicações relacionadas ao procedimento, incluindo o desenvolvimento de RM importante, AVE, tamponamento cardíaco, necessidade de cirurgia de urgência ou morte.

5.3. Critérios de exclusão

- Pacientes que haviam sido submetidos a comissurotomia mitral cirúrgica prévia.

5.4. Procedimentos médicos

Foi realizado ecocardiograma bidimensional (2D) com doppler em todos os pacientes antes da VMPB, periprocedimento e durante o seguimento. Os pacientes foram submetidos à realização de ecocardiograma transtorácico (ETT) antes do procedimento para confirmar o diagnóstico de EM grave e avaliar a morfologia valvar para indicação da VMPB. Pacientes com FA também realizaram ecocardiograma transesofágico (ETE) 24-48 horas antes a VMPB para descartar a presença de trombo no átrio esquerdo ou apêndice atrial esquerdo. ETT periprocedimento foi realizado para avaliar aumento de AVM, abertura comissural e desenvolvimento de RM ou outras complicações, como derrame pericárdico. Um novo ETT foi

realizado 48-72 horas pós-procedimento para avaliação de resultados e complicações do procedimento. Foram realizados ETTs de controle durante o seguimento.

A AVM foi medida através da planimetria. A RM foi classificada como ausente/traço, leve, moderada ou importante pela avaliação de múltiplos parâmetros, incluindo largura da *vena contracta*, volume regurgitante, área do orifício regurgitante efetivo e avaliação qualitativa do jato de fluxo ao Doppler colorido. Os gradientes de pressão transmitral de pico e médio foram medidos a partir da análise de Doppler no corte apical de quatro câmaras. A RT foi classificada como ausente/traço, leve, moderada ou importante de acordo com a avaliação qualitativa do jato de fluxo ao Doppler colorido. As medidas da PSAP e das dimensões e função ventricular esquerdo foram avaliadas conforme recomendado (67). A anatomia valvar foi classificada de acordo com o escore de Wilkins-Block e escore modificado por Nunes e col (47, 68).

A VMPB foi realizada seguindo as indicações formais estabelecidas em diretrizes nacionais e internacionais(10-12). Foi utilizada a técnica anterógrada transeptal com cateter balão de Inoue (Toray® ou Boynton®). Após cada dilatação do balão, foi realizado ETT para determinar a necessidade de uma nova insuflação. A maioria dos procedimentos foi realizada no HC-UFMG, embora também foram incluídos pacientes que realizaram o procedimento em outros serviços.

5.5. Coleta de dados clínicos e ecocardiográficos

Os pacientes foram seguidos no ambulatório de valvopatia reumática do HC-UFMG até o término do presente estudo em 07/05/2024. No momento da inclusão, foram obtidos dados clínicos de todos os pacientes, incluindo sinais e sintomas, comorbidades, medicações em uso, história prévia de FR aguda, uso de profilaxia secundária com penicilina G benzatina, história de abordagens cirúrgicas valvares prévias, história familiar de cardiopatia reumática, além de dados ecocardiográficos, conforme Anexo I – Protocolo de Inclusão.

Durante o seguimento, foram coletados novos dados clínicos incluindo sinais e sintomas, alterações nas medicações em uso, incidência de FA, AVE ou internações, conforme Anexo II – Seguimento Clínico. Foram também obtidos novos dados ecocardiográficos, na maioria das vezes com a realização de ETT no ambulatório no próprio dia da consulta do paciente.

5.6. Avaliação de biomarcadores

Amostras de sangue venoso foram coletadas imediatamente antes da VMPB para a dosagem de peptídeo natriurético cerebral (BNP). Após 24 horas de realização do procedimento, coletou-se nova amostra de sangue venoso em veia periférica (5 mL) para nova dosagem sérica de BNP.

Um subgrupo de 18 pacientes foi submetido a coleta de amostras de 5 a 10 mL de sangue venoso periférico para obtenção de plasma, que foi usado para mensuração das citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento. A coleta foi realizada em um período mediano de 7 dias (IIQ 5,8-66,0) após a realização da VMPB.

Foi realizada a dosagem de citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento utilizando o kit de imunoenensaio Luminex (Bio-Plex Pro™ Human Cytokine 27-plex Assay, Bio-Rad, Hercules – CA, EUA). A leitura das amostras foi realizada no equipamento Bio-Plex 200 e as análises no software Manager (Instituto René Rachou - Fiocruz Minas). Os resultados obtidos foram analisados em termos da média das intensidades de fluorescência (MIF). Os fatores solúveis avaliados, sua principal fonte celular e principais alvos celulares e efeitos biológicos estão descritos na Tabela 2 (69).

Tabela 2: Fatores solúveis avaliados, suas principais fontes celulares, principais alvos celulares e efeitos biológicos

Fatores solúveis	Principais fontes celulares	Principais alvos celulares e efeitos biológicos
Citocinas da imunidade inata		
TNF- α	Macrófagos, células T, células NK	Células endoteliais: ativação Neutrófilos: ativação Hipotálamo: febre Músculo, gordura: catabolismo
IL-1 β	Macrófagos, células dendríticas, células endoteliais, queratinócitos.	Células endoteliais: ativação Hipotálamo: febre Fígado: síntese de proteínas de fase aguda Células T: diferenciação Th17

IL-1ra	Macrófagos	Várias células: antagonista competitivo de IL-1
IL-12p70	Macrófagos, células dendríticas	Células T: diferenciação Th1 Células NK e células T: síntese de IFN- γ , atividade citolítica aumentada
IL-10	Macrófagos, células T (principalmente células Treg)	Macrófagos, células dendríticas: inibição da expressão de IL-12, co-estimuladores e moléculas MHC classe II
IL-6	Macrófagos, células dendríticas, células endoteliais, células T	Fígado: síntese de proteínas de fase aguda Células B: proliferação de células produtoras de anticorpos Células T: diferenciação Th17
IL-15	Macrófagos	Células NK: proliferação Células T: sobrevivência e proliferação de células CD8 ⁺ de memória
Citocinas da imunidade adaptativa		
IFN- γ	Células T (Th1, células T CD8 ⁺), células NK	Macrófagos: ativação clássica Células B: troca de isótipo para subclasses de IgG opsonizantes e fixadoras de complemento Células T: diferenciação Th1 Várias células: expressão aumentada de moléculas MHC de classe I e classe II, aumento do processamento e apresentação de antígenos para células T
IL-2	Células T	Células T: proliferação e diferenciação em células efetoras e de memória, promove o desenvolvimento, sobrevivência e função de células T regulatórias Células NK: proliferação, ativação

IL-4	Células T CD4+ (Th2), mastócitos	Células B: troca do isótipo para IgE, IgG4 Células T: diferenciação Th2, proliferação Macrófagos: ativação alternativa e inibição da ativação clássica mediada por IFN- γ
IL-5	Células T CD4+ (Th2)	Eosinófilos: ativação, produção aumentada
IL-7	Fibroblastos, células do estroma da medula óssea	Progenitores linfóides imaturos: indução de linfócitos T e B Linfócitos T: sobrevivência de células naive e células de memória
IL-9	Células T CD4+	Mastócitos, células B, células T e células teciduais: sobrevivência e ativação
IL-13	Células T CD4+ (Th2), células NK, mastócitos	Células B: troca do isótipo para IgE Células epiteliais: produção de muco aumentada Macrófagos: ativação alternativa
IL-17	Células T CD4+ (Th17)	Células epiteliais, macrófagos e outros tipos celulares: aumento da produção de citocinas e quimiocinas, produção de GM-CSF e G-CSF

Quimiocinas

CCL2 (MCP-1)	Leucócitos, células T, células endoteliais, células epiteliais e fibroblastos	Recrutamento misto de leucócitos
CCL3 (MIP-1a)	Leucócitos, células T, células endoteliais, células epiteliais e fibroblastos	Recrutamento misto de leucócitos
CCL4 (MIP-1b)	Leucócitos, células T, células endoteliais, células epiteliais e fibroblastos	Recrutamento de células T, células dendríticas, monócitos e células NK

CCL5 (RANTES)	Leucócitos, células T, células endoteliais, células epiteliais e fibroblastos	Recrutamento misto de leucócitos
CCL11 (Eotaxina)	Leucócitos, células T, células endoteliais, células epiteliais e fibroblastos	Recrutamento de eosinófilos, basófilos e células Th2
CXCL10 (IP-10)	Leucócitos, células endoteliais, células epiteliais e fibroblastos	Recrutamento de células T efetoras
CXCL8 (IL-8)	Leucócitos, células endoteliais, células epiteliais e fibroblastos	Recrutamento de neutrófilos
Fatores de crescimento		
FGF- basic	Macrófagos	Proliferação de fibroblastos, angiogênese
G-CSF	Macrófagos, fibroblastos, células endoteliais	Maturação de granulócitos
GM-CSF	Células T, macrófagos, células endoteliais, fibroblastos	Maturação de granulócitos e monócitos, ativação de macrófagos
PDGF-B	Plaquetas, macrófagos, células endoteliais, fibroblastos	Ativação e recrutamento de fibroblastos
VEGF	Macrófagos	Angiogênese

Abbas *et al.* Cellular and Molecular Immunology. 2021

5.7. Desfechos clínicos adversos

O desfecho primário foi o desenvolvimento de reestenose mitral clinicamente significativa, definida como a redução da AVM para valor inferior a 1,5cm² associada a um evento adverso, incluindo óbito, indicação de nova VMPB ou indicação de troca valvar mitral.

Pacientes que não apresentaram desfechos foram censurados na data da última visita ambulatorial, ao término do estudo. Os pacientes submetidos a troca valvar mitral por outras causas que não a reestenose, como RM ou endocardite, e os pacientes que faleceram por causas não cardíacas foram censurados no momento do evento.

5.8. Análise estatística

O cálculo amostral foi realizado para se determinar os fatores associados à reestenose valvar após a VMPB. Utilizando-se um modelo de regressão logística e considerando o desenvolvimento de reestenose como variável dependente (Y) e um determinado fator de interesse binário (X) com prevalência de 33%, proporção de reestenose de 50% para X=1 e 33% para X=0, o que correspondente a uma razão de chances de 2,03, erro tipo I bilateral de 5% e poder estatístico mínimo de 80%, obteve-se uma amostra total de 297 pacientes. O cálculo amostral foi feito utilizando-se o software G Power, versão 3.1.0.

Os dados foram analisados utilizando os softwares SPSS versão 25 para Windows (SPSS, Chicago, IL, EUA) e *R for Statistical Computing* versão 4.4.1 (R Foundation, Viena, Áustria). As variáveis contínuas foram apresentadas como média \pm desvio padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil (IIQ), quando apropriado. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequência e porcentagem. Para comparar pacientes com e sem reestenose, foram utilizados os testes T de Student e U de Mann-Whitney para amostras independentes com distribuição normal ou não normal, respectivamente, e o teste qui-quadrado de Pearson. Utilizamos o teste de Sperman para avaliar a correlação entre citocinas e AVM durante o seguimento. Análises de regressão de riscos proporcionais de Cox foram realizadas para identificar preditores de reestenose mitral. As variáveis selecionadas para a análise univariada foram idade, sexo feminino, NYHA classe III-IV, insuficiência cardíaca direita, presença de FA, uso de penicilina benzatina, BNP pré e pós-VMPB, variação de BNP (calculado usando esta fórmula: $\text{Pré} - \text{Pós} / \text{Pré}$), fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), deslocamento dos folhetos, calcificação dos folhetos, escore de Wilkins-Block, escore de Nunes, AVM pré e pós- VMPB, PSAP pré e pós- VMPB, gradiente mitral médio pré e pós- VMPB, presença de RM moderada pós VMPB e presença de abertura comissural após VMPB. Para predição de desfecho, selecionamos variáveis que estavam significativamente associadas a eventos e eram clinicamente relevantes. As variáveis selecionadas para o modelo multivariável foram idade, sexo feminino, escore de Wilkins-Block, escore de Nunes, variação do BNP, AVM pós-VMPB,

gradiente mitral médio pós-VMPB, RM moderada pós-VMPB e presença de abertura comissural. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

6. RESULTADOS

6.1. Artigo original

RESTENOSIS AFTER SUCCESSFUL PERCUTANEOUS MITRAL COMMISSUROTOMY: INSIGHTS INTO THE ROLE OF INFLAMMATORY RESPONSE IN DISEASE PROGRESSION BEYOND HEMODYNAMIC FACTORS

Vicente Rezende Silva, MD^{1,2}

*Eula Graciele Amorim Neves, PhD*³

*José Luiz Padilha da Silva, PhD*⁴

*Andrea Teixeira-Carvalho, PhD*⁵

Walderez Ornelas Dutra, PhD^{1,3,5,6}

Maria do Carmo Pereira Nunes, PhD^{1,2, *}

1. Post Graduate Program in Infectious Diseases and Tropical Medicine, School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil
2. Hospital das Clínicas, School of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil
3. Department of Morphology, Institute of Biological Sciences, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil
4. Department of Statistics, Federal University of Paraná, Curitiba, PR, Brazil.
5. Instituto René Rachou, FIOCRUZ, Belo Horizonte, MG, Brazil.
6. National Institutes for Science and Technology, Belo Horizonte, MG, Brazil

Corresponding author: Maria do Carmo Pereira Nunes

Affiliation and Mailing address: Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Avenida Professor Alfredo Balena 110, Belo Horizonte 30130-100, MG, Brazil

E-mail: mcarmo@waymail.com.br

ABSTRACT:

Introduction: Percutaneous mitral commissurotomy (PMC) is the primary choice of therapy for patients with rheumatic mitral stenosis (MS). However, restenosis can develop over time, becoming the main cause of functional deterioration after successful PMC. This study aims to assess the incidence of mitral restenosis and identify the primary factors associated with its occurrence after a successful PMC in patients with rheumatic MS. **Methods:** This is a cohort of patients with rheumatic MS who have undergone PMC between January 1997 and May 2023, followed at the Hospital das Clínicas of the Federal University of Minas Gerais (HC-UFMG). The primary outcome was the development of clinically significant mitral restenosis, defined as a reduction in mitral valve area (MVA) to less than 1.5 cm², resulting in cardiovascular death, the need for repeat PMC, or the indication for mitral valve replacement. Cox proportional hazards regression model was performed to identify pre and post procedural variables predictors of mitral restenosis. Spearman correlation test was used to evaluate the correlation of the levels of cytokines, chemokines, and growth factors with MVA at follow-up in a subgroup of patients. **Results:** A total of 380 patients were included in the study, with a mean age of 41.8 ± 12.1 years, and 322 patients were women (84.7%). The median follow-up time was 5.34 years (IQR 2.21-9.38). Restenosis occurred in 127 patients (33.4%) in a with an incidence of 5.1 events/100 patients/year (CI 95% 4.2-6.0%). The 5- and 10-years restenosis-free survival rates were 85.9 ± 2.1%, and 63.1 ± 3.5%, respectively. Variables independently associated with restenosis included age, Nunes score, post-PMC MVA, commissural opening, and brain natriuretic peptide (BNP) change. Additionally, post-PMC levels of TNF- α , IL-6, IL-15, IL-4, IL-5, IL-17, CXCL-10, FGF-basic, and VEGF were negatively correlated with MVA at follow-up. **Conclusion:** Restenosis remains prevalent despite a successful PMC and can be predicted by age, valve morphology, post-procedural valve area, commissural opening, and the degree of BNP reduction. In a subset of patients, the correlation between inflammatory markers and MVA suggests that persistent inflammation may be a critical driver of restenosis.

Keywords: rheumatic heart disease; mitral stenosis; percutaneous mitral commissurotomy; restenosis; cytokines.

Abbreviations and acronyms

2D = two-dimensional

AF = atrial fibrillation

BNP = brain natriuretic peptide

DALY = disability adjusted life year

ECM = extracellular matrix

EF = ejection fraction

FGF = fibroblastic growth factor

IL = interleukin

IQR = interquartile range

HC-UFGM = Hospital das Clínicas of the Federal University of Minas Gerais

HF = Heart failure

LV = Left ventricle

MMG = mean mitral gradient

MMP = matrix metalloproteinase

MR = mitral regurgitation

MS = mitral stenosis

MVA = mitral valve area

NYHA = New York Heart Association

PMC = percutaneous mitral commissurotomy

RF = rheumatic fever

RHD = rheumatic heart disease

SD = standard deviation

SPAP = systolic pulmonary artery pressure

TTE = transthoracic echocardiography

TEE = transesophageal echocardiography

TNF = tumor necrosis factor

TR = tricuspid regurgitation

VEGF = vascular endothelial growth factor

YLD = years of healthy life lost due to disability

YLL = years of life lost

INTRODUCTION:

Rheumatic heart disease (RHD) is still an important health problem in low- and middle-income countries, especially between the most marginalized and poorest populations. Oceania, South Asia, the Caribbean, and sub-Saharan Africa are the most affected places in the world. The global prevalence of RHD in 2019 was estimated in 40.5 million people (95% CI: 32.1 to 50.1 million), causing 306,000 deaths (95% CI: 259,000 to 340,000), 10.7 million disability adjusted life years (DALYs) (95% CI: 9.21 to 12.1 million), 8.68 million years of life lost (YLLs) (95% CI: 7.43 to 9.77 million) and 1.99 million years of healthy life lost due to disability (YLDs) (95% CI: 1.20 to 3.04 million) (1).

Mitral stenosis (MS), a hallmark feature of RHD, is a major cause of valvular heart disease worldwide, leading to significant morbidity and mortality, particularly among young adults at the peak of their productivity. The primary treatment for rheumatic MS is percutaneous mitral commissurotomy (PMC), which significantly increase the valve orifice and improve clinical outcomes. However, even after relieving valve obstruction, persistent pathological processes can lead to the progression of MS and subsequent valvular restenosis, occurring at varying intervals post-intervention. Mitral restenosis, a significant contributor to long-term adverse outcomes, has been increasing in prevalence with the aging population. The incidence ranges from 4% to 39%, depending on the duration of follow-up (2-8). The turbulent blood flow characteristic of MS exacerbates valvular tissue injury, continuously triggering inflammatory responses and trauma, thereby perpetuating valvular damage.

In a cohort study of patients with rheumatic MS, we observed that levels of inflammatory cytokines were elevated in patients with severe MS compared to those with mild MS (9). Importantly, serum cytokine levels decreased following successful percutaneous mitral valve intervention (10). However, this reduction was not observed in patients whose valve opening was insufficient. This finding suggests that hemodynamic factors modulate the immunological response.

Persistent inflammation may play a role in the development of restenosis after PMC (11-13). This inflammatory response may be consequent to recurrence of acute rheumatic fever (RF) (14, 15). However, new studies suggest that the hemodynamic stress attributable to shear stress caused by blood flow through the injured valve has an important role in the maintenance of inflammation (16). Thus, despite the initial relief of valve obstruction, ongoing inflammatory

processes can lead to the progression of MS, ultimately resulting in valvular restenosis, which often requires further intervention.

Therefore, rheumatic MS is a progressive disease that often requires several valvular interventions. The factors contributing to ongoing fibrosis and the progression of MS remain unclear. This study aims to identify the key factors associated with mitral restenosis after successful PMC in patients with rheumatic MS.

METHODS:

1. Study population

This study includes a cohort of patients with rheumatic MS who underwent PMC between January 1997 and May 2023 and have been followed at the Hospital das Clínicas of the Federal University of Minas Gerais (HC-UFMG). Patients with severe rheumatic MS were included if they achieved successful PMC, defined as an increase in mitral valve area (MVA) to 1.5 cm² or greater, without complications related to the procedure, including developing significant mitral regurgitation (MR), stroke, cardiac tamponade, need for urgent surgery, or death. Exclusion criteria were a history of previous surgical mitral valve commissurotomy.

This study was approved by the institutional ethics committee and all patients provided written informed consent to participate.

2. Medical procedures

Comprehensive two-dimensional (2D) and Doppler echocardiographic examinations were performed in all patients before PMC, periprocedural and at follow-up. Patients underwent pre-procedure transthoracic echocardiography (TTE) to confirm the diagnosis of severe MS and to assess valve suitability for PMC. Patients with atrial fibrillation (AF) also underwent transesophageal echocardiography (TEE) 24-48 hours before PMC to rule out the presence of thrombus in left atrium and left atrial appendage. Periprocedural TTE was performed to assess increase in MVA, commissural opening, and development of MR and other complications, such as pericardial effusion. A new TTE was performed 48-72 hours post-procedure for evaluating procedural results and complications. During follow-up visits, additional TTEs were performed as clinically indicated.

MVA was measured using direct planimetry. MR was graded as none/trace, mild, moderate, or severe by evaluation of multiple parameters including *vena contracta* width, regurgitant volume, effective orifice area, and qualitative assessment of the color flow jet. Peak and mean transmitral pressure gradients were measured from Doppler profiles recorded in apical four-chamber view. Tricuspid regurgitation (TR) was graded as none/trace, mild, moderate, or severe according to qualitative assessment of the color flow jet. Measures of systolic pulmonary artery pressure (SPAP) and left ventricular (LV) dimensions and function were assessed as recommended. Anatomic suitability for PMC was classified according to guidelines for management of valvular heart disease (17, 18).

PMC was performed according to the antegrade transseptal technique with Inoue balloon catheter (Toray™ or Boynton™). After each dilatation, peri-procedural TTE was performed to define whether further dilatation was required. Most procedures were performed at HC-UFGM, although patients who underwent PMC in other services were also included.

3. Clinical data and follow-up

Patients were followed on an outpatient basis at HC-UFGM from 02/10/2011 to 05/07/2024 annually or more often according to the patients' clinical status.

At the time of inclusion, clinical data were obtained from all patients, including symptoms, New York Heart Association (NYHA) functional class, right-sided heart failure (HF), cardiac rhythm, comorbidities, medications in use, previous history of acute RF, use of secondary prophylaxis with penicillin benzathine, history of previous valve surgery, stroke, and family history of RHD.

Follow-up clinical data were collected through in-person consultations or by reviewing medical records, contacting family members or telephone interview with the patients.

4. Biomarkers data

Blood samples from peripheral vein were obtained from patients immediately before PMC and repeated after 24 hours to measure brain natriuretic peptide (BNP) using standard radioimmunoassay.

We also collected plasma samples of a subgroup of patients after PMC to measure the levels of cytokines, chemokines, and growth factors. Measure was performed using the

Luminex immunoassay kit (Bio-Plex Pro™ Human Cytokine 27-plex Assay, Bio-Rad, Hercules – CA, USA). The samples were read using the Bio-Plex 200 equipment and the analyzes were performed using the Manager software (Instituto René Rachou - Fiocruz Minas).

5. Endpoint definitions

The primary outcome was the onset of clinically significant mitral restenosis, following successful PMC, defined as a reduction in MVA to less than 1.5cm² accompanied by symptoms requiring further valve intervention, including either redo PMC or mitral valve replacement or also cardiac death. Patients who died from non-cardiac causes or underwent mitral valve replacement due to causes other than restenosis (e.g. MR or endocarditis) were censored at the time of death or the surgical procedure, respectively.

6. Statistical analysis

The sample size calculation was performed to determine the factors associated with mitral restenosis after PMC. Using a multiple regression model and considering the restenosis rate of 30%, alpha error of 0.05, and statistical power of 80% a sample of 297 patients was obtained. The sample calculation was carried out using the G*Power software, version 3.1.0

Data were analyzed using SPSS software version 25 for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA) and R for Statistical Computing version 4.4.1 (R Foundation, Vienna, Austria). Continuous variables were presented as mean \pm standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR), when appropriate. Categorical variables were presented as frequency and percentage. To compare patients with and without restenosis, we used Student's T and Mann-Whitney U tests for independent samples with normal or non-normal distribution, respectively, and the Pearson's chi-square test. We used the Spearman test to evaluate the correlation between cytokines and MVA. Cox proportional hazards regression analyses were performed to identify predictors of mitral restenosis. The selected variables for the univariable analysis were: age, female gender, NYHA class III-IV, right-sided HF, presence of AF, use of penicillin benzathine, BNP pre- and post-PMC, BNP change (calculated using this formula: Pre - Post / Pre), LV ejection fraction (EF), leaflet displacement, leaflet calcification, Wilkins-Block score, Nunes score, MVA pre- and post-PMC, SPAP pre- and post-PMC, mean mitral gradient (MMG) pre- and post-PMC, moderate MR post-PMC, and the presence of commissural opening after PMC. For outcome prediction, we selected variables that were significantly

associated with events and were clinically relevant. The selected variables for the multivariable model were age, female gender, Wilkins-Block score, Nunes score, BNP change, MVA post-PMC, MMG post-PMC, moderate MR post-PMC, and presence of commissural opening. A p -value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS:

Among the 524 patients with rheumatic MS eligible for this study, 41 (7.8%) were not included due to suboptimal valve opening post-procedure, 30 (5.7%) due to development of severe MR, and 3 (0.6%) due to other procedure-related complications. Of the 450 patients who met the inclusion criteria and were initially enrolled, 70 (15.6%) were excluded due to a prior surgical commissurotomy. This resulted in a final study cohort of 380 patients (Figure 1). Baseline characteristics of patients are presented in Table 1. The mean age was 41.8 ± 12.1 years, with a predominance of female patients (322 women, 84.7%).

1. Long-term restenosis

During the median follow-up of 5.45 years (IQR 2.21-9.41), restenosis occurred in 127 patients (33.4%), with incidence of 5.1 events/100 patients/year (CI 95% 4.2-6.0%). Among the patients with restenosis, 8 (6.3%) died before any valve intervention, 71 (55.9%) were referred for a repeat PMC, and 48 (37.8%) were referred for surgical mitral valve replacement. The 5- and 10-years rate of restenosis-free survival were $85.9 \pm 2.1\%$, and $63.1 \pm 3.5\%$, respectively. Ten patients presented adverse events not related to restenosis: 4 patients died (2 due to cancer, 1 due to sepsis, and 1 due to HF), and 6 patients underwent mitral valve replacement (5 due to MR and 1 due to infective endocarditis).

Table 1 shows characteristics of patients with and without restenosis. Right-sided HF at baseline was more frequent in patients who developed restenosis (33.1% vs 20.0%, respectively, $p = 0.006$). However, there were no significant differences between patients regarding other clinical variants. There were important differences between groups regarding mitral valve morphology, characterized by leaflet displacement, leaflet calcification, Wilkins-Block score, and Nunes score. Patients experiencing restenosis presented post procedure lower MVA (1.61 ± 0.18 vs 1.78 ± 0.24 , $p < 0.001$), and greater MMG [5.7 (IQR 4.5-7.0) vs 4.4 (IQR 3.5-6.0), $p = 0.001$].

The levels of BNP after PMC were higher in the restenosis group compared to no restenosis [108.0 (IQR 68.7-231.0) vs 80.45 (IQR 47.2-138.5), $p = 0.04$]. The magnitude of decrease in BNP levels, represented by the BNP change [calculated using this formula: (Pre - Post) / Pre], was lower in the restenosis group [0.36 (IQR 0.07-0.55) vs 0.49 (IQR 0.26-0.67), $p = 0.004$].

Univariable Cox proportional hazards analyses identified several variables as predictors of adverse outcomes (Table 2). The variables that were independently associated with restenosis were age (HR 1.045; 95% CI 1.012-1.078, $p = 0.006$), Nunes score (HR 1.294; 95% CI 1.041-1.607, $p = 0.020$), MVA post-PMC (HR 0.003, 95% CI 0.002-0.166; $p = 0.003$), commissural opening (HR 0.381; 95% CI 0.165-0.879, $p = 0.024$), and BNP change (HR 0.561; 95% CI 0.354-0.853, $p = 0.008$) (Table 3).

2. Inflammatory markers associated with MVA at follow-up

Analysis of inflammatory markers was performed in a subgroup of 18 patients. Boxplots showing mitral valve area of patients with or without restenosis pre- and post-PMC and at follow-up are shown in Figure 2.

In this subset of patients, cytokines were measured at a median time of 7 days (IQR 5.8-66.0) days after successful intervention to identify which cytokines correlate with MVA during long-term follow-up (Figure 3). We found that IL-15, VEGF, IL-5, IL-6, FGF-basic, TNF- α , CXCL 10, IL-4, and IL-17 presented negative correlation with valve area.

DISCUSSION:

Our study demonstrates that 92.7% of the composite event of death, redo PMC and mitral valve replacement after a successful PMC are related to restenosis. These data are in agreement with previous studies that indicate mitral restenosis as the principal cause of functional deterioration after PMC, with an event-free survival rate in 5 and 10 years ranging from 75-94% and 61-90%, respectively (2, 4-8, 12, 19, 20).

1. Clinical and echocardiographic variables related to long-term restenosis

Late outcomes are substantially dependent on immediate results of PMC, which in turn are directly related to pre-PMC valve morphology. Our data show that age, BNP change, MVA

post-PMC, commissural opening, and Nunes score were independently associated with restenosis. Several studies demonstrated that MVA post-PMC is the main predictor of restenosis (2, 4, 6, 8). However, there are controversial data regarding other predictors of restenosis. The Wilkins-Block score has been reported as a predictor of long-term events in previous studies (4, 6, 7). However, this was not observed in the present study. In this cohort, we evaluated a modified score (Nunes score) that incorporates more quantitative parameters, including commissural thickening pattern, leaflet mobility, valve area, and subvalvular thickening, to predict long-term outcomes. This score has proven to be more accurate than the Wilkins-Block score in predicting results after PMV and also serves as an independent predictor of long-term event-free survival, reflecting the immediate procedural outcomes (21). Other studies also found correlation between AF and restenosis (2, 4), although in the present study, AF was not associated to events. Different from us, in the study of Mazurkiewicz *et al*, BNP level was not a predictor of restenosis (20). These data reflect the importance of the mitral valve anatomy and the hemodynamic changes caused by the procedure on long-term results, reinforcing the hemodynamic theory in which progressive valve damage is due to continuous trauma resulting from turbulent flows through the injured valve (13).

On the other hand, the inflammatory theory suggests that progressive valve injury is associated with persistent valvular inflammation related to RF (13). Indeed, development of early restenosis has been observed in patients with recurrence of acute RF (14) and the use of penicillin benzathine has been described as a protective factor against restenosis (12). We found no correlation between antibiotic prophylaxis and restenosis, but only 35% of patients reported current or previous use of it. This low rate of penicillin use can be explained by the mean age of patients being 41 years old, and currently guidelines recommend the suspension of prophylaxis from 40 years of age onwards (22-24).

2. Relation between inflammatory markers and MVA

The presence of ongoing chronic inflammation conditioning extracellular matrix (ECM) remodeling is the responsible for the progressive valve injury in RHD and also for restenosis after PMC (13). We found negative correlations between MVA at follow-up and the pro-inflammatory cytokines IL-6, TNF- α , CXCL 10, IL-15, IL-17, FGF-basic, and VEGF, post-PMC, suggesting that higher levels of these molecules are associated with disease progression leading to restenosis. IL-6 and TNF- α levels are associated with severity of RHD (9).

Furthermore, the level of IL-6 >165 pg/ml (11) and TNF- α > 80 ng/ml were independent predictors of mitral restenosis post-PMC (12). IL-6 is linked to B cell antibody production and TNF- α activates myofibroblasts and stimulates the secretion of matrix metalloproteinases (MMPs), proteolytic endopeptidases that play a central role in ECM remodeling (12). CXCL10 is a chemokine that attracts immune cells, such as T cells, to sites of inflammation, while IL-15 stimulates survival and proliferation of memory CD8⁺ cells (25). IL-17 is a pro-inflammatory cytokine produced by Th17 cells, which are involved in promoting inflammation and are implicated in various autoimmune and inflammatory conditions, including RHD (26). FGF is responsible for recruitment and proliferation of fibroblasts, developing an important role in tissue repair and fibrosis (27), while VEGF stimulates neoangiogenesis and mineralization in areas of inflammation (13). This might imply that persistent or enhanced inflammation could be contributing to continued valve damage or impaired healing, reducing the efficacy of the valve repair. It has been proposed that hemodynamic improvement after PMC modulates the inflammatory profile with decrease inflammation which could prevent mitral valve narrowing over the time. (10).

LIMITATIONS:

Regular long-term follow-up was not possible in all patients, and this might have affected the events rate.

The small number of patients submitted to cytokines analyses limited the evaluation of the correlation of cytokines and restenosis.

CONCLUSION:

Mitral restenosis occurred in one-third of patients who successfully underwent the procedure. The predictors of restenosis are linked to both age and valvular anatomy, as well as the immediate procedural results, including valve area, commissural opening, and BNP reduction. Among a specific set of patients, there is a link between inflammatory markers and MVA, suggesting that ongoing inflammation may play a significant role in the development of restenosis.

Late outcomes are substantially dependent on immediate results of PMC, suggesting that the hemodynamic stress may be the principal cause of inflammation leading to restenosis in this phase of the natural history of the disease. Understanding this inflammatory response

may help stratifying patients based on their risk of restenosis and developing targeted interventions to modulate their immune responses, such as anti-inflammatory therapies or agents that enhance immune cell function.

FIGURES AND TABLES:

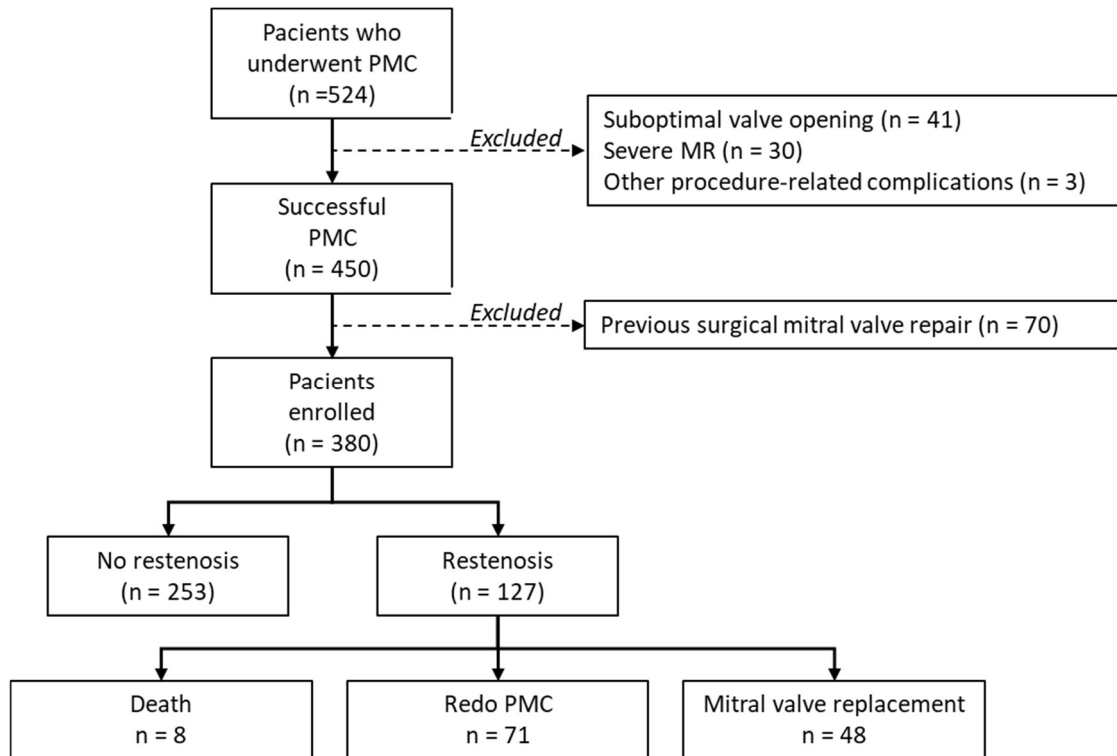


Figure 1: Flow chart of the studied population.

PMC = percutaneous mitral commissurotomy; MR = mitral regurgitation

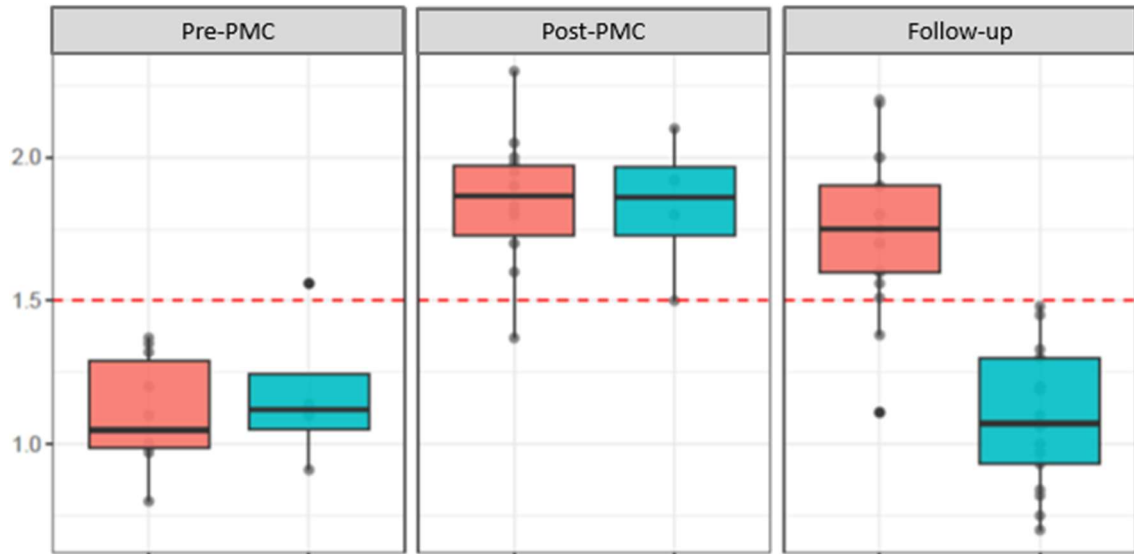


Figure 2: Boxplots showing mitral valve area of patients with (blue) or without (pink) restenosis pre- and post-PMC and at follow-up.

PMC = percutaneous mitral commissurotomy

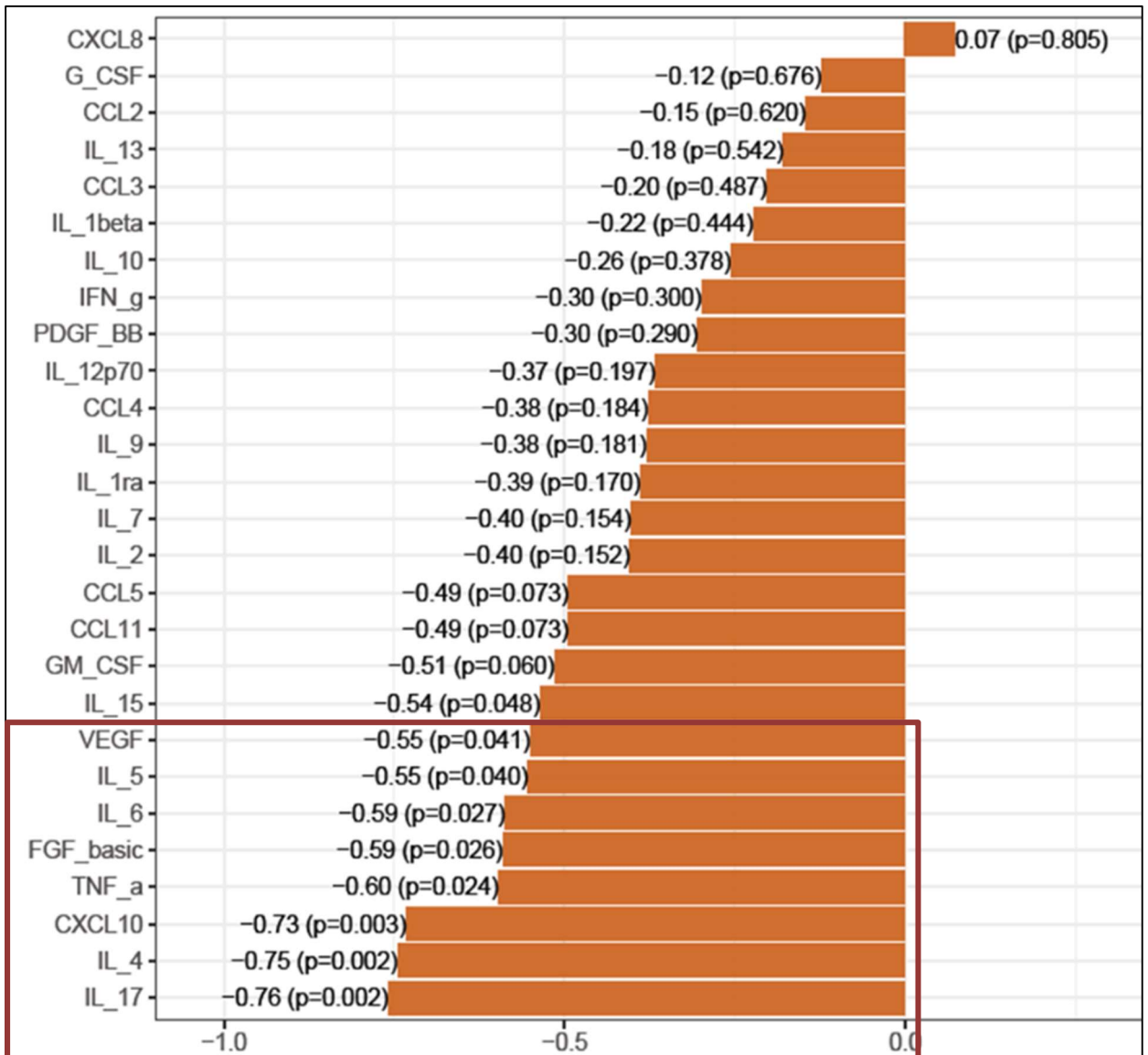


Figure 3: Correlation between cytokines post-PMC and mitral valve area at follow-up

Table 1: Baseline characteristics of the study population, stratified by the presence of long-term restenosis following PMC

Variable	All (n = 380)	Restenosis (n = 127)	No Restenosis (n = 253)	P Value
<u>Clinical variables</u>				
Age (Years)	41.8 ± 12.1	40.4 ± 13.4	42.53 ± 11.4	0.112
Female (%)	322 (84.7%)	112 (88.2%)	210 (83.0%)	0.185
NYHA III-IV (%)	145 (38.2%)	46 (36.2%)	99 (39.3%)	0.565
Right side HF (%)	93 (24.4%)	42 (33.1%)	51 (20%)	0.006
Atrial fibrillation (%)	188 (49.5%)	70 (54.8%)	118 (46.8%)	0.143
Penicillin benzathine use (%)	133 (35.0%)	42 (33.0%)	91 (36.0%)	0.644
<u>Pre-procedural data</u>				
LV ejection fraction (%)	0.63 (0.59-0.67)	0.63 (0.59-0.66)	0.63 (0.59-0.67)	0.419
MMG pre-PMC (mmHg)	11.0 (8.0-14.5)	10.5 (8.0-14.0)	11.0 (8.5-15.0)	0.181
SPAP (mmHg)	44.9 (36.0-56.0)	45.0 (36.9-56.1)	44.0 (35.0-55.0)	0.549
BNP pre-PMC (pg/ml)	158.0 (95.6-299.3)	158.0 (95.2-287.0)	158.0 (97.3-285.5)	0.410
<u>Mitral valve morphology</u>				
MVA pre-PMC (cm ²)	0.97 ± 0.26	0.98 ± 0.26	0.97 ± 0.26	0.868
Leaflet displacement (mm)	14.8 ± 2.7	13.8 ± 2.5	15.1 ± 2.7	0.004
Leaflet calcification †	57 (15.0%)	33 (25.8%)	24 (9.3%)	0.001
Wilkins-Block score	7 (6-8)	8 (7-9)	7 (6-8)	0.001
Nunes score	2 (0-3)	2 (0-3)	2 (0-2)	0.030
<u>Post-procedural data</u>				
MVA post-PMC (cm²)	1.74 ± 0.24	1.61 ± 0.18	1.78 ± 0.24	0.001

MMG post-PMC (mmHg)	5.0 (3.8-6.0)	5.7 (4.5-7.0)	4.4 (3.5-6.0)	0.001
SPAP	33.0 (28.0-40.0)	37.5 (30.0-42.8)	32.0 (28.0-40.0)	0.038
Moderate MR post-PMC	75 (19.7%)	30 (23.4%)	45 (17.7%)	0.287
Commissural opening	289 (76.0%)	87 (68.2%)	202 (79,2%)	0.127
BNP post-PMC (pg/ml)	85.6 (51.5-166.0)	108.0 (68.7- 231.0)	80.45 (47.2-138.5)	0.004
BNP change*	0.44 (0.21-0.64)	0.36 (0.07-0.55)	0.49 (0.26-0.67)	0.004

Data are expressed as the mean value \pm SD, median (IQR), or absolute numbers (percentage).

BNP = brain natriuretic peptide; HF = heart failure; LV = left ventricle; MMG = Mean mitral gradient; MR = mitral regurgitation; MVA = mitral valve area; NYHA = New York Heart Association; PMC = Percutaneous mitral commissurotomy; SPAP = systolic pulmonary artery pressure.

† Leaflet calcification: defined as the presence of calcium deposits on the anterior leaflet, extending beyond the tips to the mid-portion or even reaching the base of the leaflet.

*BNP change was calculated using this formula: (Pre-Post)/Pre

Table 2: Predictors of long-term restenosis after percutaneous mitral commissurotomy (univariable analysis)

Variable	Hazard ratio	95% CI	P-Value
Age	1.026	1.011-1.041	0.001
Female gender	1.039	0.605-1.786	0.889
NYHA class III-IV	1.739	1.204-2.512	0.003
Right side HF	2.118	1.439-3.117	< 0.001
Atrial fibrillation	0.900	0.629-1.286	0.562
Penicillin benzathine use	0.796	0.548-1.155	0.229
LV ejection fraction (%)	0.980	0.952-1.009	0.169
MMG pre-PMC (mmHg)	0.959	0.908-1.012	0.126
SPAP pre-PMC (mmHg)	1.002	0.989-1.016	0.736
BNP pre-PMC (pg/ml)	1.001	1.000-1.002	0.096
MVA pre-PMC (cm ²)	1.021	0.408-2.554	0.965
Leaflet displacement (mm)	0.866	0.781-0.961	0.007
Leaflet calcification †	1.824	1.337-2.487	< 0.001
Wilkins-Block score	1.441	1.204-1.726	<0.001
Nunes score	1.214	1.086-1.357	0.001
MVA post-PMC (cm²)	0.036	0.008-0.164	<0.001
MMG post-PMC (mmHg)	1.079	1.009-1.154	0.026
SPAP post-PMC (mmHg)	1.012	0.988-1.037	0.338
Moderate MR post-PMC	0.464	0.269-0.801	0.006
Commissural opening	0.498	0.261-0.948	0.034
BNP post-PMC (pg/ml)	1.001	1.000-1.002	0.025

BNP change*	0.585	0.413-0.828	0.002
--------------------	--------------	--------------------	--------------

† Leaflet calcification: defined as the presence of calcium deposits on the anterior leaflet, extending beyond the tips to the mid-portion or even reaching the base of the leaflet.

*BNP change was calculated using this formula: (Pre-Post)/Pre

BNP = brain natriuretic peptide; LV = left ventricle; MMG = mean mitral gradient; MR = mitral regurgitation; MVA = mitral valve area; NYHA = New York Heart Association; PMC = percutaneous mitral commissurotomy; SPAP = systolic pulmonary artery pressure.

Table 3: Independent predictors of restenosis after percutaneous mitral commissurotomy (multivariable Cox regression analysis)

Variable	Hazard ratio	95% CI	P-Value
Age	1.045	1.012-1.078	0.006
Female gender	1.586	0.545-4.618	0.398
Nunes score	1.294	1.041-1.607	0.020
BNP change*	0.561	0.354-0.853	0.008
MVA post-PMC	0.003	0.002-0.166	0.003
Commissural opening	0.381	0.165-0.879	0.024

BNP = brain natriuretic peptide; MVA = mitral valve area; PMC = percutaneous mitral commissurotomy.

*BNP change was calculated using this formula: (Pre-Post)/Pre

REFERENCES:

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(25):2982-3021.
2. Bouleti C, Iung B, Laouenan C, Himbert D, Brochet E, Messika-Zeitoun D, et al. 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(17):2119-27.
3. Bright PD, Mayosi BM, Martin WJ. An immunological perspective on rheumatic heart disease pathogenesis: more questions than answers. *Heart (British Cardiac Society)*. 2016;102(19):1527-32.
4. Dadjo Y, Moshkani Farahani M, Nowshad R, Sadeghi Ghahrodi M, Moaref A, Kojuri J. Mid-term (up to 12 years) clinical and echocardiographic outcomes of percutaneous transvenous mitral commissurotomy in patients with rheumatic mitral stenosis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):355.
5. Khan I, Shah B, Habeel Dar M, Khan A, Faisal Iftekhhar M, Sami A. Clinical and Echocardiographic Follow-up after Successful Percutaneous Transvenous Mitral Commissurotomy. *Cureus*. 2017;9(9):e1726-e.
6. Kim D, Chung H, Nam JH, Park DH, Shim CY, Kim JS, et al. Predictors of Long-Term Outcomes of Percutaneous Mitral Valvuloplasty in Patients with Rheumatic Mitral Stenosis. *Yonsei Med J*. 2018;59(2):273-8.
7. Meneguz-Moreno RA, Ferreira-Neto AN, Gomes NL, Braga SLN, Ramos AIO, Meneghelo Z, et al. Independent Clinical and Echocardiographic Predictors of Restenosis After Percutaneous Mitral Balloon Commissurotomy in a Large, Consecutive Cohort Followed for 24 Years. *The Journal of invasive cardiology*. 2023;35(3):E113-e21.
8. Song J-K, Song J-M, Kang D-H, Yun S-C, Park DW, Lee SW, et al. 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(10):1254-62.
9. Diamantino Soares AC, Araújo Passos LS, Sable C, Beaton A, Ribeiro VT, Gollob KJ, et al. Circulating cytokines predict severity of rheumatic heart disease. *International journal of cardiology*. 2019;289:107-9.
10. Silva VR, Neves EGA, Passos LSA, Cristina de Melo F, Teixeira-Carvalho A, Nassif MCL, et al. Decreased Cytokine Plasma Levels and Changes in T-Cell Activation Are Associated With Hemodynamic Improvement and Clinical Outcomes After Percutaneous Mitral Commissurotomy in Patients With Rheumatic Mitral Stenosis. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2020;7:604826.
11. Rifaie O, Omar AM, Abdel-Rahman MA, Raslan H. Does a chronic inflammatory state have a role in the development of mitral restenosis after balloon mitral valvuloplasty? *International journal of cardiology*. 2014;172(3):e417-8.
12. Mechmeche R, Zaroui A, Aloui S, Boukhris M, Allal-Elasmi M, Kaabachi N, et al. Late mitral restenosis after percutaneous commissurotomy: Predictive value of inflammation and extracellular matrix remodeling biomarkers. *Heart & lung : the journal of critical care*. 2017;46(4):258-64.

13. Franczyk B, Gluba-Brzózka A, Rysz-Górzyńska M, Rysz J. The Role of Inflammation and Oxidative Stress in Rheumatic Heart Disease. *International journal of molecular sciences*. 2022;23(24).
14. Nigri A, Alessandri N, Martuscelli E, Pizzuto F, Sardella G, Berni A, et al. Rheumatic fever recurrence: a possible cause of restenosis after percutaneous mitral valvuloplasty. *Italian heart journal : official journal of the Italian Federation of Cardiology*. 2001;2(11):845-7.
15. Yousef AM, Rifaie OA, Hamza MA, Amin SA. Study of the relation between serum levels of long-acting penicillin and the inflammatory markers: C-reactive protein and interleukin-6 in patients with chronic rheumatic heart disease. *Egypt Heart J*. 2021;73(1):19-.
16. Karthikeyan G, Fung E, Foo RS. Alternative Hypothesis to Explain Disease Progression in Rheumatic Heart Disease. *Circulation*. 2020;142(22):2091-4.
17. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):e35-e71.
18. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2022;43(7):561-632.
19. Braiteh N, Zgheib A, Kashou AH, Dimassi H, Ghanem G. Immediate and long-term results of percutaneous mitral commissurotomy: up to 15 years. *Am J Cardiovasc Dis*. 2019;9(4):34-41.
20. Mazurkiewicz Ł, Rużyłło W, Chmielak Z, Opalińska-Ciszek E, Janas J, Hoffman P, et al. ANP and BNP plasma levels in patients with rheumatic mitral stenosis after percutaneous balloon mitral valvuloplasty. *Postepy w kardiologii interwencyjnej = Advances in interventional cardiology*. 2017;13(1):18-25.
21. Nunes MC, Tan TC, Elmariah S, do Lago R, Margey R, Cruz-Gonzalez I, et al. The echo score revisited: Impact of incorporating commissural morphology and leaflet displacement to the prediction of outcome for patients undergoing percutaneous mitral valvuloplasty. *Circulation*. 2014;129(8):886-95.
22. Ralph AP, Noonan S, Wade V, Currie BJ. The 2020 Australian guideline for prevention, diagnosis and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *The Medical journal of Australia*. 2021;214(5):220-7.
23. [Brazilian guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of rheumatic fever]. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(3 Suppl 4):3-18.
24. Kumar RK, Antunes MJ, Beaton A, Mirabel M, Nkomo VT, Okello E, et al. Contemporary Diagnosis and Management of Rheumatic Heart Disease: Implications for Closing the Gap: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(20):e337-e57.
25. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. 10th ed: Elsevier; 2021 February 19, 2021. 618 p.
26. Bilik MZ, Kaplan I, Polat N, Akil MA, Akyuz A, Acet H, et al. Serum Levels of IL-17 and IL-23 in Patients With Rheumatic Mitral Stenosis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(18):e3562.

27. Passos LSA, Nunes MCP, Aikawa E. Rheumatic Heart Valve Disease Pathophysiology and Underlying Mechanisms. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2020;7:612716.

7. CONCLUSÕES

A VMPB é um tratamento paliativo para EM reumática importante que pode postergar uma cirurgia de troca valvar. Entretanto, a inflamação crônica contínua relacionada à recorrência de FR e/ou estresse de cisalhamento através da valva resulta em reestenose em um número significativo de pacientes. Os resultados tardios são substancialmente dependentes dos resultados imediatos da VMPB, que por sua vez são influenciados pela morfologia valvar, sugerindo que o estresse hemodinâmico pode ser a principal causa da inflamação que leva à reestenose nesta fase da história natural da doença. A compreensão desta resposta inflamatória pode ajudar a estratificar os pacientes com base no risco de reestenose e a desenvolver intervenções direcionadas para modular as suas respostas imunológicas, tais como terapias anti-inflamatórias ou agentes que possam melhorar a função das células imunológicas.

REFERÊNCIAS

1. Karthikeyan G, Guilherme L. Acute rheumatic fever. *Lancet* (London, England). 2018;392(10142):161-74.
2. Bright PD, Mayosi BM, Martin WJ. An immunological perspective on rheumatic heart disease pathogenesis: more questions than answers. *Heart* (British Cardiac Society). 2016;102(19):1527-32.
3. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(25):2982-3021.
4. Rwebembera J, Nascimento BR, Minja NW, de Loizaga S, Aliku T, Dos Santos LPA, et al. Recent Advances in the Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease Continuum. *Pathogens*. 2022;11(2):179.
5. Azevedo PM, Pereira RR, Guilherme L. Understanding rheumatic fever. *Rheumatology international*. 2012;32(5):1113-20.
6. Haydardeoglu FE, Tutkak H, Kose K, Duzgun N. Genetic susceptibility to rheumatic heart disease and streptococcal pharyngitis: association with HLA-DR alleles. *Tissue antigens*. 2006;68(4):293-6.
7. Peters F, Karthikeyan G, Abrams J, Muhwava L, Zühlke L. Rheumatic heart disease: current status of diagnosis and therapy. *Cardiovascular diagnosis and therapy*. 2020;10(2):305-15.
8. Rwebembera J, Beaton AZ, de Loizaga SR, Rocha RTL, Doreen N, Ssinabulya I, et al. The Global Impact of Rheumatic Heart Disease. *Current cardiology reports*. 2021;23(11):160.
9. Zühlke L, Engel ME, Karthikeyan G, Rangarajan S, Mackie P, Cupido B, et al. Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). *Eur Heart J*. 2015;36(18):1115-22a.
10. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):e35-e71.
11. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2022;43(7):561-632.
12. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIdO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, et al. Update of the Brazilian Guidelines for Valvular Heart Disease - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(4):720-75.
13. Nunes MC, Nascimento BR, Lodi-Junqueira L, Tan TC, Athayde GR, Hung J. Update on percutaneous mitral commissurotomy. *Heart* (British Cardiac Society). 2016;102(7):500-7.
14. Abu Rmilah AA, Tahboub MA, Alkurashi AK, Jaber SA, Yagmour AH, Al-Souri D, et al. Efficacy and safety of percutaneous mitral balloon valvotomy in patients with mitral stenosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021;33:100765-.

15. Braitheh N, Zgheib A, Kashou AH, Dimassi H, Ghanem G. Immediate and long-term results of percutaneous mitral commissurotomy: up to 15 years. *Am J Cardiovasc Dis.* 2019;9(4):34-41.
16. Bouleti C, Iung B, Laouenan C, Himbert D, Brochet E, Messika-Zeitoun D, et al. 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(17):2119-27.
17. Passos LSA, Becker-Greene D, Braulio R, Le T-D, Gelape CL, de Almeida LFR, et al. Proinflammatory Matrix Metalloproteinase-1 Associates With Mitral Valve Leaflet Disruption Following Percutaneous Mitral Valvuloplasty. *Frontiers in cardiovascular medicine.* 2022;8:804111-.
18. Desnos C, Iung B, Himbert D, Ducrocq G, Urena M, Cormier B, et al. Temporal Trends on Percutaneous Mitral Commissurotomy: 30 Years of Experience. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(13):e012031-e.
19. Rifaie O, Omar AM, Abdel-Rahman MA, Raslan H. Does a chronic inflammatory state have a role in the development of mitral restenosis after balloon mitral valvuloplasty? *International journal of cardiology.* 2014;172(3):e417-8.
20. Song JK, Song JM, Kang DH, Yun SC, Park DW, Lee SW, et al. 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(10):1254-62.
21. Akin M, Sagcan A, Nalbantgil S, Ozerkan F, Akilli A, Oguz Y, et al. The predictive value of mitral leaflet motion and thickness index scores on early restenosis after mitral balloon valvuloplasty. *Texas Heart Institute journal.* 2004;31(3):251-6.
22. Fawzy ME, Shoukri M, Al Buraiki J, Hassan W, El Widaal H, Kharabsheh S, et al. Seventeen years' clinical and echocardiographic follow up of mitral balloon valvuloplasty in 520 patients, and predictors of long-term outcome. *The Journal of heart valve disease.* 2007;16(5):454-60.
23. Fawzy ME. Long-term results up to 19 years of mitral balloon valvuloplasty. *Asian cardiovascular & thoracic annals.* 2009;17(6):627-33.
24. Meneguz-Moreno RA, Ferreira-Neto AN, Gomes NL, Braga SLN, Ramos AIO, Meneghelo Z, et al. Independent Clinical and Echocardiographic Predictors of Restenosis After Percutaneous Mitral Balloon Commissurotomy in a Large, Consecutive Cohort Followed for 24 Years. *The Journal of invasive cardiology.* 2023;35(3):E113-e21.
25. Fawzy ME, Osman A, Nambiar V, Nowayhed O, El DA, Badr A, et al. Immediate and long-term results of mitral balloon valvuloplasty in patients with severe pulmonary hypertension. *J Heart Valve Dis.* 2008;17(5):485-91.
26. Wang W, Vootukuri S, Meyer A, Ahamed J, Coller BS. Association between shear stress and platelet-derived transforming growth factor- β 1 release and activation in animal models of aortic valve stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(9):1924-32.
27. Cunningham MW. Post-Streptococcal Autoimmune Sequelae: Rheumatic Fever and Beyond. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes : Basic Biology to Clinical Manifestations.* Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center
(c) The University of Oklahoma Health Sciences Center.; 2016.
28. Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *Lancet (London, England).* 2012;379(9819):953-64.

29. [Brazilian guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of rheumatic fever]. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(3 Suppl 4):3-18.
30. Kumar RK, Antunes MJ, Beaton A, Mirabel M, Nkomo VT, Okello E, et al. Contemporary Diagnosis and Management of Rheumatic Heart Disease: Implications for Closing the Gap: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;142(20):e337-e57.
31. Nascimento BR, Beaton AZ, Nunes MC, Diamantino AC, Carmo GA, Oliveira KK, et al. Echocardiographic prevalence of rheumatic heart disease in Brazilian schoolchildren: Data from the PROVAR study. *International journal of cardiology.* 2016;219:439-45.
32. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, Shulman ST, Carapetis J, et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;131(20):1806-18.
33. Meira ZM, Goulart EM, Colosimo EA, Mota CC. Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvar disease in Brazilian children and adolescents. *Heart (British Cardiac Society).* 2005;91(8):1019-22.
34. Noubiap JJ, Agbor VN, Bigna JJ, Kaze AD, Nyaga UF, Mayosi BM. Prevalence and progression of rheumatic heart disease: a global systematic review and meta-analysis of population-based echocardiographic studies. *Scientific reports.* 2019;9(1):17022.
35. Yetkin E, Erbay AR, Turhan H, Balci M, Yetkin F, Yetkin G, et al. Changes in plasma levels of adhesion molecules after percutaneous mitral balloon valvuloplasty. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology.* 2004;13(2):103-8.
36. Passos LSA, Nunes MCP, Aikawa E. Rheumatic Heart Valve Disease Pathophysiology and Underlying Mechanisms. *Frontiers in cardiovascular medicine.* 2020;7:612716.
37. Bilik MZ, Kaplan I, Polat N, Akil MA, Akyuz A, Acet H, et al. Serum Levels of IL-17 and IL-23 in Patients With Rheumatic Mitral Stenosis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(18):e3562.
38. Cunningham MW. Rheumatic fever, autoimmunity, and molecular mimicry: the streptococcal connection. *International reviews of immunology.* 2014;33(4):314-29.
39. Toor D, Vohra H. Immune responsiveness during disease progression from acute rheumatic fever to chronic rheumatic heart disease. *Microbes and infection.* 2012;14(12):1111-7.
40. Chen M-C, Chang H-W, Wu C-J, Yang C-H, Yu T-H, Chen C-J, et al. Balance between plasma levels of tumor necrosis factor- α and interleukin-10 in rheumatic mitral stenosis. 2005;104(4):171-5.
41. Sharma N, Toor D. Interleukin-10: Role in increasing susceptibility and pathogenesis of rheumatic fever/rheumatic heart disease. *Cytokine.* 2017;90:169-76.
42. Franczyk B, Gluba-Brzózka A, Rysz-Górzyńska M, Rysz J. The Role of Inflammation and Oxidative Stress in Rheumatic Heart Disease. *International journal of molecular sciences.* 2022;23(24).
43. Karthikeyan G, Fung E, Foo RS. Alternative Hypothesis to Explain Disease Progression in Rheumatic Heart Disease. *Circulation.* 2020;142(22):2091-4.
44. Wang W, Vootukuri S, Meyer A, Ahamed J, Collier BS. Association between shear stress and platelet-derived transforming growth factor- β 1 release and activation in animal models of aortic valve stenosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2014;34(9):1924-32.

45. Tormin J, Nascimento BR, Sable CA, da Silva JLP, Brandao-de-Resende C, Rocha LPC, et al. Cytokine gene functional polymorphisms and phenotypic expression as predictors of evolution from latent to clinical rheumatic heart disease. *Cytokine*. 2021;138:155370.
46. Wunderlich NC, Dalvi B, Ho SY, K ux H, Siegel RJ. Rheumatic Mitral Valve Stenosis: Diagnosis and Treatment Options. *Current cardiology reports*. 2019;21(3):14.
47. 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(4):299-308.
48. Nunes MCP, Sable C, Nascimento BR, Lima EM, da Silva JLP, Diamantino AC, et al. Simplified Echocardiography Screening Criteria for Diagnosing and Predicting Progression of Latent Rheumatic Heart Disease. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2019;12(2):e007928.
49. Inoue K, Owaki T, Nakamura T, Kitamura F, Miyamoto N. Clinical application of transvenous mitral commissurotomy by a new balloon catheter. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1984;87(3):394-402.
50. Nunes MCP, Levine RA, Braulio R, Pascoal-Xavier MA, Elmariah S, Gomes NFA, et al. Mitral Regurgitation After Percutaneous Mitral Valvuloplasty: Insights Into Mechanisms and Impact on Clinical Outcomes. *JACC Cardiovascular imaging*. 2020;13(12):2513-26.
51. Silva VR, Neves EGA, Passos LSA, Cristina de Melo F, Teixeira-Carvalho A, Nassif MCL, et al. Decreased Cytokine Plasma Levels and Changes in T-Cell Activation Are Associated With Hemodynamic Improvement and Clinical Outcomes After Percutaneous Mitral Commissurotomy in Patients With Rheumatic Mitral Stenosis. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2020;7:604826.
52. Dadjo Y, Moshkani Farahani M, Nowshad R, Sadeghi Ghahrodi M, Moaref A, Kojuri J. Mid-term (up to 12 years) clinical and echocardiographic outcomes of percutaneous transvenous mitral commissurotomy in patients with rheumatic mitral stenosis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):355.
53. Khan I, Shah B, Habeel Dar M, Khan A, Faisal Iftekhhar M, Sami A. Clinical and Echocardiographic Follow-up after Successful Percutaneous Transvenous Mitral Commissurotomy. *Cureus*. 2017;9(9):e1726-e.
54. Kim D, Chung H, Nam JH, Park DH, Shim CY, Kim JS, et al. Predictors of Long-Term Outcomes of Percutaneous Mitral Valvuloplasty in Patients with Rheumatic Mitral Stenosis. *Yonsei Med J*. 2018;59(2):273-8.
55. Mazurkiewicz Ł, Ru y lo W, Chmielak Z, Opali nska-Ciszek E, Janas J, Hoffman P, et al. ANP and BNP plasma levels in patients with rheumatic mitral stenosis after percutaneous balloon mitral valvuloplasty. *Postepy w kardiologii interwencyjnej = Advances in interventional cardiology*. 2017;13(1):18-25.
56. Mechmeche R, Zaroui A, Aloui S, Boukhris M, Allal-Elasmi M, Kaabachi N, et al. Late mitral restenosis after percutaneous commissurotomy: Predictive value of inflammation and extracellular matrix remodeling biomarkers. *Heart & lung : the journal of critical care*. 2017;46(4):258-64.
57. Song J-K, Song J-M, Kang D-H, Yun S-C, Park DW, Lee SW, et al. 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(10):1254-62.

58. Zhang L, Hou J, Duan Y, Chen J, Du H, Shi Z. Study on the long-term curative effect of repeat percutaneous balloon mitral valvuloplasty in patients with mitral restenosis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(32):e16790.
59. Rifaie O, Ismail M, Helmy M, El-Bialy M, Nammass W. Redo percutaneous mitral valvuloplasty for mitral restenosis: a comparison with first procedure for de novo mitral stenosis. *Kardiologia polska*. 2011;69(2):125-31.
60. Rifaie O, Ismail M, Nammass 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):1-6.
61. Tyczynski P, Chmielak Z, Ruzylo W, Fronczak A, Klopotoski M, Szymanski P, et al. Triple Percutaneous Mitral Balloon Valvuloplasty for Patients with Recurrent Mitral Valve Stenosis: Long-Term Observations. *The Journal of heart valve disease*. 2016;25(1):62-5.
62. Nigri A, Alessandri N, Martuscelli E, Pizzuto F, Sardella G, Berni A, et al. Rheumatic fever recurrence: a possible cause of restenosis after percutaneous mitral valvuloplasty. *Italian heart journal : official journal of the Italian Federation of Cardiology*. 2001;2(11):845-7.
63. Separham A, Pourafkari L, Bodagh H, Ghaffari S, Aslanabadi N, Nader ND. Predicting outcome after percutaneous balloon mitral commissurotomy : Role of neutrophil-lymphocyte ratio. *Herz*. 2017;42(5):509-14.
64. Ostovan M, Aslani A, Abounajmi S, Razazi V. Mitral valve restenosis after percutaneous transmitral valvuloplasty, role of continuous inflammation. *Journal of cardiovascular and thoracic research*. 2014;6(3):191-5.
65. Rifaie O, Badr M, Salam AA, Galal H. Colchicine ameliorates the chronic inflammatory state in patients with chronic rheumatic valvular heart disease: a pilot study. *Egypt Heart J*. 2020;72(1):42-.
66. Yousef AM, Rifaie OA, Hamza MA, Amin SA. Study of the relation between serum levels of long-acting penicillin and the inflammatory markers: C-reactive protein and interleukin-6 in patients with chronic rheumatic heart disease. *Egypt Heart J*. 2021;73(1):19-.
67. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2019;32(1):1-64.
68. Nunes MC, Tan TC, Elmariah S, do Lago R, Margey R, Cruz-Gonzalez I, et al. The echo score revisited: Impact of incorporating commissural morphology and leaflet displacement to the prediction of outcome for patients undergoing percutaneous mitral valvuloplasty. *Circulation*. 2014;129(8):886-95.
69. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. 10th ed: Elsevier; 2021 February 19, 2021. 618 p.

ANEXOS

Anexo I – Protocolo de inclusão

UFMG

Federal University of Minas Gerais

NUMBER: **INCLUSION PROTOCOL (CLINICAL HISTORY AND ECHO) DATE:** _____

Name:		
Address:		
Telephones:		
Weight (kg):	Height (cm):	BSA (m ²):
Date of birth:	Age (years):	Gender: 1 - Male () 2 - Female ()
Race: 1 - White () 2 - Black () 3 - Asian () 4 - Other race ()		

CLINICAL HISTORY:

NYHA Functional Class	1 - Class I ()	2 - Class II ()	3 - Class III ()	4 - Class IV ()	
Hemoptysis	1 - No ()		2 - Yes ()		
Chest Pain	1 - No ()		2 - Yes ()		
Right-sided HF	1 - No ()		2 - Yes ()		
Embolic events	1 - No ()	2 - Pulmonary ()	3 - TIA ()	4 - Stroke ()	5 - Systemic ()
Data of the event:	Recurrence of the event: 1 - No () 2 - Yes ()				
Previous percut. plasty	1 - No ()	2 - Once ()	3 - 2 or more ()	Last procedure date:	
Previous surg. plasty	1 - No ()	2 - Once ()	3 - 2 or more ()	Last procedure date:	
Comorbidities	1 - No ()	2 - SH ()	3 - DM ()	4 - CHD ()	5 - Others ()
Previous ARF	1 - No ()			2 - Yes ()	
Clinical features	1. Fever 2. Sore throat 2. Polyarthritis 3. Coreia				
Current medication	Diuretics	1 - No ()		2 - Yes ()	
	Beta blockers	1 - No ()		2 - Yes ()	
	Digitalis	1 - No ()		2 - Yes ()	
	Inhibitors of the RAA	1 - No ()		2 - Yes ()	
	ARB	1 - No ()		2 - Yes ()	
	Anticoagulants	1 - No ()		2 - Yes ()	
	Calcium channel blockers	1 - No ()		2 - Yes ()	
	Platelet inhibitors	1 - No ()		2 - Yes ()	
	Benzathine penicillin	1 - No ()		2 - Yes ()	
	Others	1 - No ()		2 - Yes ()	

CARDIOVASCULAR EXAM:

Heart rate (bpm):			
Systolic blood pressure (mmHg):			
Diastolic blood pressure (mmHg):			
Arterial pulse	1 - Normal ()	2 - Small amplitude ()	3 - Irregular ()
Jugular venous pulse	1 - Normal ()	2 - Prominent a wave ()	3 - Distended ()
RV left parasternal	1 - No ()	2 - Yes ()	
Loud S ₁	1 - No ()	2 - Yes ()	
Loud S ₂	1 - No ()	2 - Yes ()	
Opening snap	1 - No ()	2 - S ₂ -OS short ()	3 - S ₂ -OS wide ()
Murmur duration	1 - Early diastolic ()		2 - Holodiastolic ()
Systolic murmur	1 - No ()	2 - Apex ()	3 - LEE () 4 - Both ()
S ₃	1 - No ()	2 - Yes ()	

Electrocardiography:			
Rhythm	1 - Sinus ()	2 - Atrial fibrillation ()	3 - Other rhythm ()

Chest X Ray		
Cardiothoracic ratio	1 - Normal ()	2 - Enlarged ()
Interstitial edema	1 - No ()	2 - Yes ()
LV enlargement	1 - No ()	2 - Yes ()
RV enlargement	1 - No ()	2 - Yes ()
LA enlargement	1 - No ()	2 - Yes ()

ECHO PROTOCOL - TTE () TEE ()

RV diameter (mm):	MVA - Planimetry (cm ²):
LVDD (mm):	Symmetric commissures: () 1 - No () 2 - Yes
LVSD (mm):	E wave downslope (cm/s ²):
IVS (mm):	MVA - PHT (cm ²):
PW (mm):	Leaflets mobility (1-4):
LVEF (%):	Leaflets thickening (1-4):
AO (mm):	Subvalvular thickening (1-4):
LA (mm):	Calcification (1-4):
LA volume (ml):	Maximal displacement of the leaflets (mm):
LA volume index (ml/m ²):	Peak gradient (mmHg):
LVOT (mm):	Mean gradient (mmHg):
LVEF - Simpson (%):	TVI mitral inflow (cm):
RA area (cm ²):	Vol RA:
RV fractional area -diastole- (cm ²):	TVILVOT (cm):
RV fractional area -systole- (cm ²):	TR velocity (m/s):
RV tissue Doppler E' (cm/s):	SPAP (mmHg):
RV tissue Doppler A' (cm/s):	MV annulus (mm):
RV tissue Doppler S' (cm/s):	Tei index A:
Tricuspid annular motion (mm):	Tei index B:
RV basal dimension (mm):	Tricuspid annular diameter (mm):
	Right atrium pressure (mmHg):

Transesophageal echo	LAA-V1:	LAA-V2:	SEC:
RV contractility	1 - Normal ()	2 - Mild ()	3 - Moderate ()
Rheumatic process	1 - MV only ()	2 - MV-AV ()	3 - MV-AV-TV ()
MR	1 - No ()	2 - Mild ()	3 - Moderate ()
MR-PISA and Vena C	ERO (cm ²):	Regurgitant volume (ml):	VC (mm):
TR	1 - No ()	2 - Mild ()	3 - Moderate ()
AR	1 - No ()	2 - Mild ()	3 - Moderate ()
AS	Peak gradient (mmHg)	Mean gradient (mmHg)	Valve area (cm ²)
TS	Peak gradient (mmHg)	Mean gradient (mmHg)	
Notes			

Anexo II – Seguimento clínico

U F *m* G

Federal University of Minas Gerais

NUMBER:

Clinical Follow-up: DATE:		Student:		
Name:				
Gender: () Male () Female		Birth date:		Age:
Address:				
Telephones (3 numbers):				
NYHA functional class	1 - Class I ()	2 - Class II ()	3 - Class III ()	4 - Class IV ()
Worsening functional class	1 - No ()		2 - Yes ()	
Embolic events	1 - No ()	2 - TIA ()	3 - Stroke ()	4 - Systemic ()
Date of embolic events				
Recurrence of the embolic events	1 - No ()	2 - Yes ()	Date:	
Heart failure hospitalization	1 - No ()	2 - Yes ()	Date:	
Other causes hospitalization	1 - No ()	2 - Yes ()	Cause and date:	
Mitral valve replacement	1 - No ()	2 - Yes ()	Date:	
Hospital				
Percutaneous mitral valvuloplasty	1 - No ()	2 - One ()	3 - 2 or more	Date:
Surgical commissurotomy	1 - No ()	2 - One ()	3 - 2 or more	Date:
Hospital				
Atrial fibrillation	1 - No ()	2 - Paroxysmic ()	3 - New onset ()	4 - Chronic ()
Date of last ECHO				
Mitral valve area (cm ²) Value:	Mitral regurgitation 1 - No () 2 - mild () 3 - moderate () 4 - severe ()			
Pul. arterial pressure (mmHg) Value:	Tricuspid regurgitation 1 - No () 2 - mild () 3 - moderate () 4 - severe ()			
Commissural opening	() None () Anterolateral () Posteromedial () Both			
Acute rheumatic fever history	1 - No ()	2 - Yes ()	Age at diagnosis:	
ARF hospitalization	1 - No ()	2 - Yes ()		
Jones Criteria	1 - Carditis ()	2 - Arthritis ()	3 - Chorea ()	4 - Others ()
Recurring Strep throat in childhood	1 - No ()	2 - Yes ()	Numbers/year:	
Benzathine penicillin use	1 - No ()	2 - Yes ()	Age at beginning:	Duration (years):
RHD family (1 st degree)	1 - No ()	2 - Yes ()		
Lived at countryside (<18ys)	1 - No ()	2 - Yes ()		
Notes:				

APÊNDICE

Artigo de revisão

Silva VR, Faria SCC, Figueiredo FA, Pantaleão AN, Oliveira MAR, Nunes MCP. Rheumatic Mitral Stenosis: Update in Diagnosis and Evaluation. *Curr Treat Options Cardio Med* (2024) 26:207–220. DOI 10.1007/s11936-024-01042-6



Rheumatic Mitral Stenosis: Update in Diagnosis and Evaluation

Vicente Rezende Silva, MD^{1,2}

Sanny Cristina De Castro Faria, MD, PhD³

Fernanda de Azevedo Figueiredo, MD¹

Alexandre Negrão Pantaleão, Medical Student³

Matheus Assunção Rabello de Oliveira, Medical Student³

Maria Carmo Pereira Nunes, MD, PhD^{1,2,*}

Address

^{1,2}Post Graduate Program in Infectious Diseases and Tropical Medicine, School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil
Email: mcarmo@waymail.com.br

²Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular Do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Avenida Professor Alfredo Balena 110, Belo Horizonte, MG 30130-100, Brazil

³School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

Published online: 17 May 2024

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2024

Keywords Rheumatic heart disease · Mitral stenosis · Echocardiography · Percutaneous mitral commissurotomy

Abstract

Purpose of Review Rheumatic heart disease (RHD) is the predominant cause of mitral stenosis (MS) worldwide. This review provides an overview of MS diagnosis, assessing disease severity, and the hemodynamic impact of valve obstruction. Additionally, it examines different echocardiographic parameters and scoring systems employed to evaluate mitral valve morphology and determining suitability for percutaneous mitral commissurotomy (PMC). **Recent Findings** Echocardiography remains the cornerstone for diagnosing and assessing MS severity, while also evaluating valve morphology for potential interventions. Three-dimensional echocardiography planimetry is increasingly used in clinical practice as an accurate method to measure the true mitral orifice area. Net atrioventricular compliance assessment can be useful for risk stratification, particularly in the presence of a discrepancy between anatomic severity and functional status. Speckle tracking echocardiography emerges as an innovative tool for early detection of left atrial dysfunction, predicting the onset of atrial fibrillation, and adverse outcomes in MS patients. Cardiac magnetic

resonance imaging, with its multiparametric analysis, stands as one of the beneficial imaging methods in selected cases.

Summary Individualized approaches based on symptoms, MS severity, mitral valve morphology are essential for precise management strategies that can improve patient outcomes.

Opinion Statement

Rheumatic MS remains a serious health concern, particularly affecting children and young adults in low-to-middle income countries. It is important to suspect the diagnosis in symptomatic patients, particularly those with dyspnea and cardiac murmurs in endemic areas. Transthoracic echocardiography stands as the primary imaging method for establishing the diagnosis and determining disease management. While a minority of patients necessitate further imaging tests like stress echocardiography, cardiac computed tomography, or cardiac magnetic resonance, echocardiography itself is cost-effective and non-invasive. However, its accessibility remains restricted for the most affected population, potentially leading to delays in diagnosis, which may impact survival rates and quality of life.

The treatment relies mainly on percutaneous mitral valve intervention, leading to a significant increase of the valve orifice and improvement in clinical outcomes. Hemodynamic benefits and the risk of procedural-related complications are primarily predicted by

the anatomical features of the mitral valve. Patients with good post-procedural results show promising long-term outcomes, including excellent survival rates, no functional impairment, and reduced need for further surgeries or interventions. Nevertheless, persistent processes can lead to disease progression, resulting in valvular restenosis at varying intervals after the intervention, often necessitating valve replacement at that stage.

Accurate risk stratification tools incorporating clinical, imaging, and hemodynamic parameters assist in determining the optimal timing and approach for interventions in patients with MS, considering that percutaneous mitral commissurotomy has evolved as an effective alternative to surgery. Procedural success relies not only on mitral valve morphology but also on various other factors, including clinical characteristics, anatomic features of rheumatic MS, interventional management strategies, and operator expertise.

Introduction

Rheumatic heart disease (RHD) is the most important sequel of acute rheumatic fever (ARF), a disease caused by an abnormal immune response to *Streptococcus pyogenes* infection [1, 2]. RHD has significantly declined in developed countries. However, it remains a considerable challenge in low-to-middle income nations, where it stands as a primary cause of cardiovascular mortality among young individuals [3, 4, 5••].

The Global Burden of Disease Study in 2019 estimated a worldwide prevalence of RHD at 40.5 million people (95% UI: 32.1 to 50.1 million). This number has been on the rise since 1990 due to the disease's chronic nature, increased global awareness, wider availability of echocardiography for diagnosis, and improved survival rates. Nonetheless, in 2019, it accounted for 306,000 deaths and 10.7 million disability-adjusted life years (DALYs), primarily affecting regions such as Oceania, South Asia, the Caribbean, and

sub-Saharan Africa. The most vulnerable and poorest populations bear the greatest impact [6••].

RHD predominantly affects the mitral valve, being the primary cause of mitral stenosis (MS) [7, 8••]. Rheumatic fever triggers distinct changes in the mitral valve, presenting diagnostic features including thickening along the leaflet edges, commissural fusion, and shortening and fusion of the chordae tendineae. These anatomic alterations generate a characteristic functional appearance of rheumatic MS [8••]. In its initial stages, the leaflets, relatively flexible, curve open during diastole due to restricted motion at their tips, predominantly noticeable in the anterior leaflet (Fig. 1). As the leaflets progressively undergo fibrotic and calcific changes, this diastolic doming diminishes. Commissure fusion results in a small oval-shaped central orifice (Fig. 2). In advanced stages, the thickened leaflets may adhere and stiffen, limiting their ability to fully open or close, occasionally causing both mitral stenosis and regurgitation.

The narrowing of the valve orifice hinders blood flow from the left atrium (LA) to the left ventricle (LV), elevating LA pressure and the gradient across the mitral valve, which triggers LA dilation and impairs its function. This condition initiates an upstream surge in pulmonary venous pressure, prompting constriction in pulmonary arterioles and subsequently causing pulmonary hypertension. Consequently, increased right ventricular (RV) afterload occurs, resulting in RV hypertrophy, dilation, and eventual failure. Moreover, LV dysfunction can also be detected in MS related to various factors including rheumatic myocardial fibrosis, scarring of the subvalvular apparatus, decreased LV compliance, abnormal right-left septal interactions, increased afterload, and reduced LV filling [7, 8••, 9•].

Accurate diagnosis and evaluation play a pivotal role in identifying the optimal timing and procedure for valve intervention, thereby enhancing

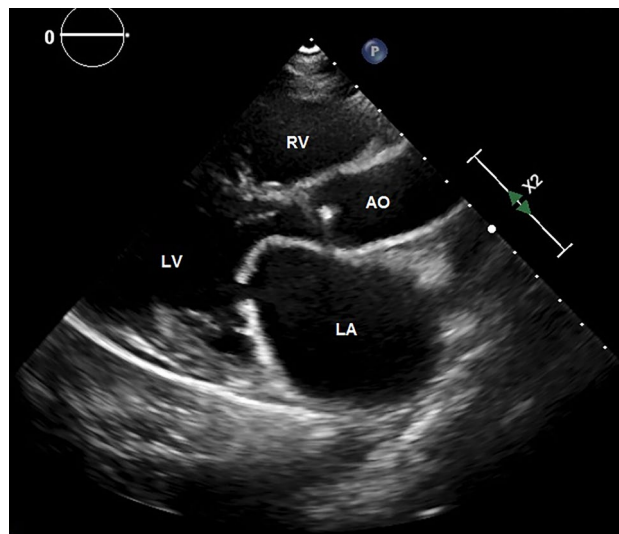


Fig. 1 Parasternal long axis view in diastole, showing diastolic doming (hockey-stick shape) of anterior mitral valve leaflet and thickened, restricted posterior mitral valve leaflet. AO aorta, RV right ventricle, LV left ventricle, LA left atrium.

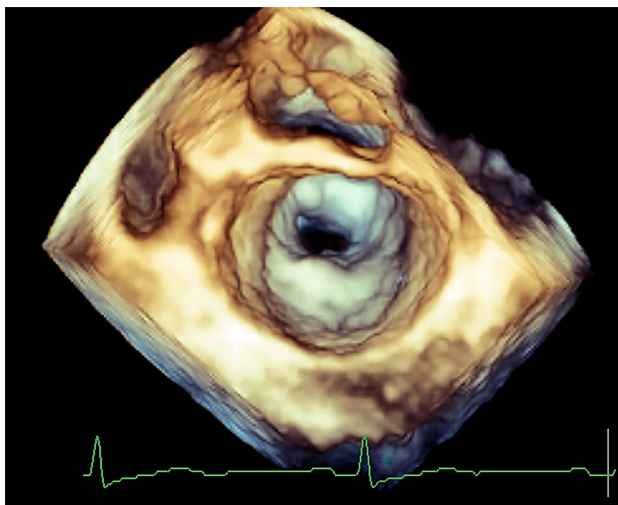


Fig. 2 Three-dimensional transesophageal echocardiography, zoom-mode of mitral valve in the left atrial view exhibits commissural fusion with a small valve orifice, indicative of severe rheumatic mitral stenosis.

survival rates and quality of life [10, 11••]. Echocardiography stands as the most accurate method for diagnosing and assessing MS severity [8••, 11••]. However, in specific cases, emerging imaging tools such as cardiac computed tomography (CCT) and cardiac magnetic resonance (CMR) can be helpful.

The purpose of the present study is to provide an overview of the current diagnosis and evaluation methods for rheumatic MS.

Diagnosis

Clinical Presentation

Patients with MS typically manifest dyspnea, initially triggered by factors elevating pulmonary venocapillary pressure, such as physical exertion, pregnancy, or atrial fibrillation, gradually worsening over time [8••, 13, 15]. Additional symptoms include orthopnea, cough, hemoptysis, and chest pain. Dysphagia and dysphonia can also occur due to pressure effects of a dilated left atrium on adjacent structures. Patients may also be diagnosed after a complication like heart failure, atrial fibrillation, embolic events, or infective endocarditis [10, 11••, 12, 13].

Signs in physical examination indicating moderate-to-severe MS typically include a prolonged diastolic murmur (with presystolic accentuation in normal sinus rhythm), a shortened interval between the second heart sound (S2) and the mitral opening snap (OS), along with indications of pulmonary arterial hypertension or RV overload [8••].

Imaging methods

Echocardiography stands as the most accurate method for diagnosing and evaluating MS. Transthoracic echocardiography (TTE) is recommended for all patients suspected of having MS to establish a diagnosis, determine its etiology, quantify its severity, and assess its hemodynamic consequences [Class 1, Level B] [11••, 12–14]. The 2023 WHF guideline for the echocardiographic diagnosis of RHD presents updated recommendations concerning population-based echocardiography and risk assessment strategies [11••].

The rheumatic process often involves the mitral valve distinctly, displaying characteristic features, including commissural fusion, leaflet thickening, restricted leaflet motion, chordal thickening and shortening [16•].

Transesophageal echocardiography (TEE) is performed to evaluate the presence of thrombi before percutaneous procedure and to determine mitral valve morphology and the severity of mitral regurgitation when there are uncertainties in the parameters obtained through transthoracic echocardiography. [Class 1, Level C] [12, 17]. Overall, echocardiography is crucial in managing MS progression, aiming to define the optimal timing for surgical intervention, guides catheter-based or surgical treatments during procedures, and diagnoses complications after intervention.

Although echocardiography is the cornerstone image method for diagnosis and evaluation of MS, cardiac computed tomography (CCT) and cardiac magnetic resonance (CMR) imaging gain importance when echocardiography is suboptimal or discordant with symptoms [18–20].

CCT may be useful in assessing the extent and localization of calcification and in determining the feasibility of an intervention, especially to guide transcatheter mitral valve procedures [19, 21, 22]. On the contrary of echocardiography and CMR, CCT lacks velocimetry data, limiting analyses to mitral valve orifice planimetry. Few studies have investigated the role of CCT in diagnosing MS, and the results remain insufficient to infer the reliability of this method. Similar to CMR, CCT often overestimates mitral valve area by planimetry [19, 20, 23]. Furthermore, CCT serves as an additional modality for detecting left atrial thrombus [24, 25].

Current literature supports that CMR is feasible to diagnose MS as a diagnostic alternative when echocardiography proves inconclusive [18, 19, 26–28]. Initially confined to morphological evaluations, CMR now incorporates velocity and gradient assessments through phase-contrast image analysis. This expansion allows for the inclusion of mean transmitral gradient or PHT indicators in CMR, facilitating a multiparametric analysis. Comparisons of mitral valve area (MVA) measurements by planimetry or PHT exhibit strong correlations between echocardiography and CMR, albeit with CMR often overestimates valve area [18, 20, 27–31]. Conversely, CMR frequently underestimates peak velocities (E and A) and mitral valve gradients [18, 19, 26–28]. Hence, recognizing these anticipated discrepancies becomes crucial in decision-making processes when diagnosing MS using CMR.

In conclusion, the accessibility of CMR and CCT is limited, especially in low-income countries where the majority of MS cases occur. Additionally, the cost of these examinations is also frequently a limitation for these patients. Therefore, widespread diagnosis relying on these methods is unrealistic.

While CMR remains more reliable than CCT, its use should be considered when echocardiography is insufficient for diagnosing MS. Current guidelines, therefore, do not advocate for the routine use of these methods in diagnosing and evaluating rheumatic MS [12, 14].

Evaluation

Assessment the Severity and Hemodynamic Impact of MS

Echocardiography is pivotal in assessing the severity of MS. Various parameters are utilized to evaluate the severity of MS, including mitral valve area (MVA), pressure half-time (PHT), transmitral mean pressure gradient, and systolic pulmonary artery pressure (SPAP) [13, 14].

MVA is the most important echocardiography parameter to define MS severity. Severe MS is defined when $MVA \leq 1.5 \text{ cm}^2$ and very severe MS is indicated by $MVA \leq 1.0 \text{ cm}^2$ [12, 13].

Planimetry is the preferred method to measure MVA [13, 32]. The imaging plane should be positioned at the tip of the valve to prevent overestimation, and this method remains unaffected by flow changes [13]. Three-dimensional (3D) echocardiography planimetry offers greater precision and consistency compared to two-dimensional measures (Fig. 3). It eliminates the need for assumptions and allows easy manipulation to accurately identify the true mitral orifice, particularly beneficial in cases of an eccentrically oriented or irregularly shaped mitral valve orifice [32–35]. 3D transesophageal echocardiography with multiplanar reconstruction can improve image alignment at the mitral tips [36].

The pressure half-time (PHT), indicating the time for the instantaneous pressure gradient to decline by half from its peak during early mitral inflow, correlates inversely with MVA. PHT estimates functional valve area from the pressure decay between the LA and LV. A value of $\geq 150 \text{ ms}$ indicates severe MS. This measurement is affected by the LA and LV compliance. Factors that can alter this compliance, such as the presence of LV hypertrophy, associated aortic regurgitation, and immediate post-percutaneous procedures may impact the results obtained by PHT. Significant MR reduces the reliability of PHT-derived MVA, potentially leading to an underestimation of the valve area [13].

Alternative methods to calculate MVA, such as the proximal isovelocity surface area (PISA) method and continuity equation, are not routinely utilized due to their complexity and susceptibility to multiple sources of error [13].

The transmitral mean gradient correlates with the severity of mitral stenosis: mild MS is indicated by $< 5 \text{ mmHg}$, moderate falls between 5 to 9 mmHg, and severe by $\geq 10 \text{ mmHg}$, typically assessed at a heart rate of 60–80 bpm [13]. These gradients are influenced by flow dynamics and heart rate and should be complemented by other parameters for a comprehensive MS assessment.

Systolic pulmonary artery pressure (SPAP) reflects the hemodynamic impact of MS, calculated through the tricuspid regurgitation jet velocity and estimated atrial pressure by the inferior vena cava during respiration. SPAP

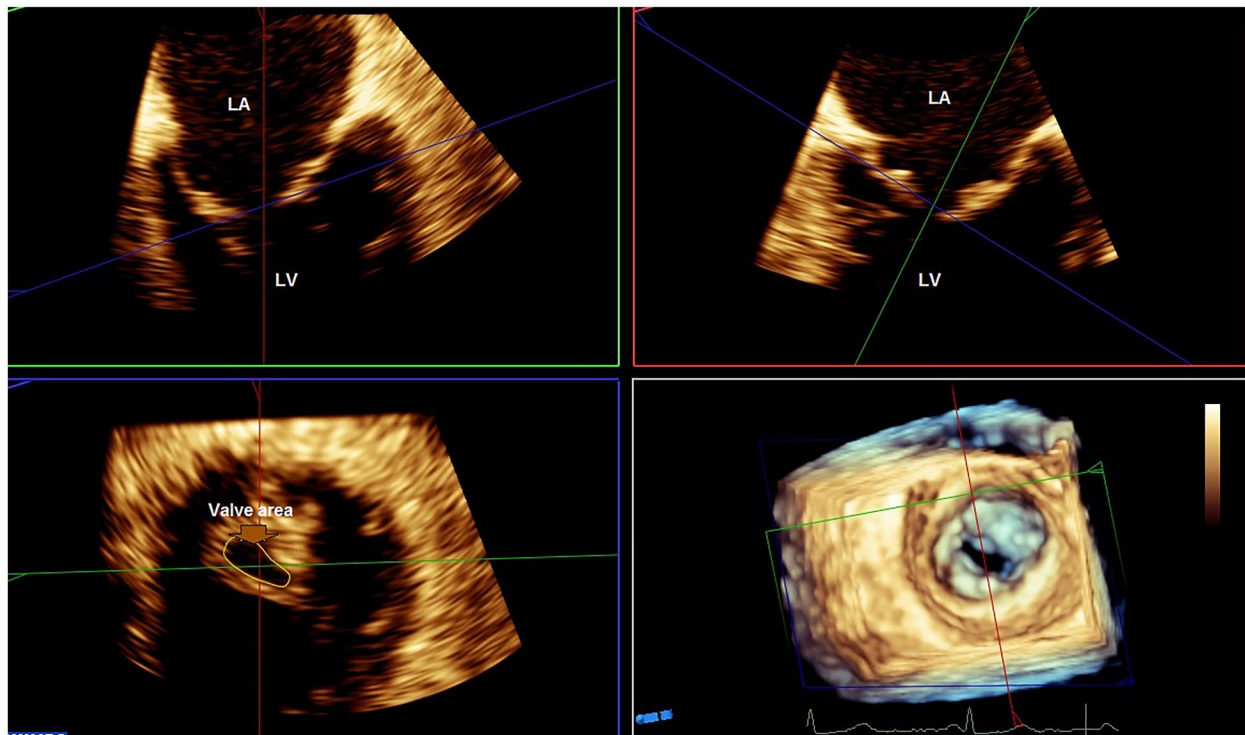


Fig. 3 The mitral valve area calculated through direct three-dimensional planimetry by transesophageal echocardiography and QLAB software version 15. This process involves deriving two orthogonal views of the mitral valve from a 3D zoom-mode acquisition, followed by meticulous alignment and tracing of the mitral valve orifice for accurate measurements. *LV* left ventricle, *LA* left atrium.

levels ≥ 50 mmHg denote significant MS, 30–49 mmHg suggest moderate severity, and < 30 mmHg indicate mild MS [13, 14].

Net atrioventricular compliance (Cn) assessment can be useful for risk stratification, particularly in the presence of a discrepancy between symptoms and severity of MS [37•]. Calculated non-invasively using echocardiography based on the formula: $Cn \text{ (mL/mm Hg)} = 1270 \times [\text{planimetric MVA (cm}^2\text{)} / \text{E-wave downslope (cm/s}^2\text{)}]$. A low Cn (≤ 4 mL/mm Hg) significantly predicts adverse outcomes in MS patients [37•, 38, 39•, 40], correlating with increased SPAP during exercise [37•, 41, 42].

In the echocardiographic evaluation of MS, another crucial aspect is assessment the size and function of the left atrium (LA). Enlargement of the LA indicates the hemodynamic burden imposed by MS and carries prognostic implications. It is crucial not only to assess enlargement but also the shape of the LA, as it contributes to the risk of thrombus formation and stroke [15]. Furthermore, impaired LA function may indicate atrial myopathy from rheumatic carditis, exacerbated by the chamber pressure overload. The integration of two-dimensional echocardiography with speckle tracking (2D-STE) to measure strain offers a non-invasive means to detect early LA dysfunction, facilitating risk stratification in these patients [43, 44]. Although LA contributes to ventricular filling through its three functions, including reservoir,

conduit and contractile, the reservoir function represents the most crucial component of LA function in MS. Consequently, LA reservoir strain demonstrates prognostic value in MS, as evidenced by previous studies establishing its correlation with determining NYHA functional class and its association with heart failure symptoms [43, 44]. Additionally, LA reservoir strain is also a predictor of new-onset AF in patients with rheumatic MS [43].

Right ventricular (RV) function significantly influences clinical symptoms and prognosis. RV dilation and reduced contractility often indicate pulmonary hypertension in MS [8••, 9•]. However, debate exists among researchers regarding the etiology of RV dysfunction, with some suggesting direct rheumatic involvement leading to myocyte necrosis, fibrosis, and calcification.

Stress Echocardiography

Stress echocardiography is indicated in MS when there are discrepancies between symptoms (NYHA functional class) and parameters of severity evaluated in echocardiography at rest [Class 1, Level C] [12, 14, 44]. It can determine the hemodynamic impact of MS, helping in clinical decision making [45].

Exercise echocardiography is the preferred choice due to its physiological nature, capacity to demonstrate symptoms and NYHA functional class, and the absence of drug-related side effects. The test should be maximum, limited by symptoms. Exercise can be conducted using either a bicycle or treadmill, depending on availability. The advantage of exercise in the bicycle is the possibility of assessing SPAP and mitral gradients throughout the examination. However, with treadmill exercise, capturing images immediately after exertion can pose practical limitations.

The most important parameters evaluated during the physical effort are SPAP and transmitral mean gradient, considered hemodynamically significant in rheumatic MS when >60 mmHg and >15 mmHg, respectively [8••, 13, 45]. SPAP at peak exercise predicts clinical outcomes and offers additional prognostic value beyond standard resting measurements, including valve area [37•]. Not only SPAP at peak exercise is important, but the rapid increase in SPAP and the decrease in Cn at lower loads can be associated with symptoms in MS patients [46, 47].

Dobutamine echocardiography can be an alternative for patients unable to undergo exercise testing. A transmitral mean gradient exceeding 18 mmHg predicts adverse events, especially in patients with moderate MS, permitting identification of patients who may benefit from interventional procedures [48]. Notably, the assessment of SPAP is not recommended during dobutamine echocardiography [45].

Mitral Valve Morphology Evaluation for Percutaneous Mitral Commissurotomy

A comprehensive assessment of valve morphology, including leaflet thickness and mobility, degree and specific location of calcifications, and the extent of subvalvular involvement, is critical to ascertain suitability for percutaneous mitral commissurotomy (PMC). Various echocardiographic parameters and scoring systems have been proposed to enhance patient selection and

Table 1. Summary of scoring systems utilized for predicting the success of percutaneous mitral commissurotomy

Reference (Author/year)	No of patients	Mean age (years)	Mitral valve area (cm ²)	Echocardiographic parameters assessed	Predictors of results
Wilkins/1988 [49]	22	57 (21–88)	0.9 (0.4–1.8)	MVA, leaflet mobility, thickening, calcification, subvalvar thickening, and, left atrial size, grade of MR	High total echocardiographic score, calculated by summing each component based on the degree of leaflet changes and subvalvar thickening)
Jung/1996 [50]	1514	45±15	1.04±0.23	Left atrial diameter, MVA (pre), echocardiographic group, degree of MR, and mean gradient	Echocardiographic group, MVA (pre), and interaction of EBDA and pre MR
Padijal/1996 [54]	62 ^a	54±14	0.87±0.25	Echo score, MVA (pre) MR (pre), distribution of leaflet thickening, commissural calcification, and subvalvular disease	Distribution of leaflet thickening, commissural calcification, and subvalvular disease
Camman/1997 [55]	149	55±14	1.1±0.4	Echo score and commissural calcification	Commissural calcification
Sutaria/2000 [52]	300	60±13	0.97±0.30 ^b	Commissural calcification grade, echo score, pre MR	Commissure calcification grade
Rifane/2009 [56]	50	36±9	0.9±0.1 ^c	Echo score and calcification involving leaflets or commissures, and subvalvular disease	Calcification involving leaflets or commissures, and subvalvular disease
Anwar/2010 [57]	74	34±6	0.9±0.1	Leaflet mobility, calcification, and subvalvular thickness by 3D echo. Echo score assessed by 2D echo	Leaflet mobility and subvalvular thickness by 3D. Leaflet calcification and subvalvular involvement by 2D echo
Nunes/2014 [51]	204	57±16	1.1±0.3	Echo score, MVA (pre), commissural area ratio, maximum leaflet displacement, and subvalvular thickening	MVA (pre), commissural area ratio, maximum leaflet displacement, and subvalvular thickening
Bhalgat/2015 [58]	356	32±11 ^c	0.77±0.2	Severity of the SVA pathology	SVA score of III
Gajjala/2017 [53]	102	34.8±11.0	0.93±0.06	Integrated approach combining Wilkins, Sutaria, and Nunes scores	commissural area ratio, mitral commissural calcification, and mitral leaflet thickness
Prota-Filho/2020 [59]	1582	37±13	N/P	Wilkins score, MR (pre), Left atrial size, pressure gradients	Intermediate and high Wilkins score, low mean gradient (pre), and low left atrial size

2D Two-dimensional echocardiography, 3D Three-dimensional echocardiography, EBDA Effective balloon dilating area, MR Mitral regurgitation, MVA Mitral valve area, N/P Not provided, RV Right ventricle, SVA Subvalvular apparatus

^a31 who developed severe mitral regurgitation were matched with 31 randomly selected patients who did not develop severe mitral regurgitation after percutaneous mitral commissurotomy

^bIn the patients with commissure calcification grade of 0

^cIn the patients who had successful procedure

predict outcomes more effectively. Table 1 summarizes the main scores used in predicting outcomes after PMC [49–60]. The most widely method used was proposed by Wilkins et al. [49], which involves evaluating leaflet mobility, thickening, calcification, and subvalvular thickening. Despite its widespread use, this method presents several limitations. These include uneven distribution of pathological abnormalities, equal weighting given to all components without differentiation in their contributions, a semiquantitative evaluation leading to interobserver variations, and the lack of assessment of commissural involvement, impacting its accuracy in predicting MR.

Another commonly used scoring system focuses on subvalvular disease and mitral calcification using fluoroscopy, categorizing patients into three groups based on the severity of subvalvular disease and valve calcification [50]. The Nunes score includes dichotomous variables with different weight, making evaluation more quantitative and precise to predict MR [51]. It assesses multiple parameters, including valve area, subvalvular disease extent, anterior mitral leaflet displacement, and the commissural area ratio. This scoring system proves valuable in predicting outcomes for patients falling within intermediate Wilkins score values [51]. Incorporating the extent of commissural calcification [52], an integrated evaluation has been proposed to accurately predict procedural outcomes. Among these approaches, the combination of the Wilkins, Sutaria, and Nunes scores demonstrated the most effective prediction of outcomes following PMC [53].

However, there have been no direct comparisons made between the existing scoring systems. Additionally, procedural success relies not only on mitral valve morphology but also on various other factors, including clinical characteristics, anatomic features of rheumatic MS, interventional management strategies, and operator expertise [60].

Conclusions

Rheumatic MS is an important cause of heart valve disease worldwide. Standard transthoracic echocardiography remains the cornerstone of imaging modality for diagnosing this condition. 3D echocardiography is increasingly utilized in clinical practice due to its ability to provide a more consistent and precise assessment of the valve area. The 2023 WHF guideline for the echocardiographic diagnosis of RHD presents updated recommendations concerning population-based echocardiography and risk assessment strategies. MS treatment relies mainly on valvular interventions, which results in a significant increase of valve orifice with improvement in clinical outcomes. Assessing the morphological characteristics of the mitral valve plays a pivotal role in determining intervention strategies.

Author Contributions

V.R.S., S.C.C. F. and F.A.F. and MCPN wrote the main manuscript text, and A.N.P. wrote a topic and M.A. R. O. prepared figures 1, 2, 3. All authors reviewed the manuscript.

Funding

MCPN is National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) scholarship recipient.

Compliance with Ethical Standards

Conflict of Interest

No potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

Human and Animal Rights and Informed Consent

This article does not contain any studies with human or animal subjects performed by any of the authors.

References and Recommended Reading

Papers of particular interest, published recently, have been highlighted as:

- Of importance
- Of major importance

1. Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *Lancet* (London, England). 2012;379(9819):953–64.
 2. Meira ZM, Goulart EM, Colosimo EA, Mota CC. Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvar disease in Brazilian children and adolescents. *Heart* (British Cardiac Society). 2005;91(8):1019–22.
 3. Rwebembera J, Nascimento BR, Minja NW, de Loizaga S, Aliku T, Dos Santos LPA, et al. Recent advances in the rheumatic fever and rheumatic heart disease continuum. *Pathogens*. 2022;11(2):179.
 4. Kingué S, Ba SA, Balde D, Diarra MB, Anzouan-Kacou JB, Anisubia B, et al. The VALVAFRIC study: a registry of rheumatic heart disease in Western and Central Africa. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016;109(5):321–9.
 5. •• Zühlke L, Engel ME, Karthikeyan G, Rangarajan S, Mackie P, Cupido B, et al. Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). *Eur Heart J*. 2015;36(18):1115–22.
- This study highlighted the significant burden of RHD specifically among young patients.
6. •• Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982–3021.
- This study presents the global estimated epidemiology of RHD and its impact in mortality and morbidity.
7. Esteves WAM, Lodi-Junqueira L, Soares JR, Athayde GRS, Goebel GA, Carvalho LA, et al. Impact of percutaneous mitral valvuloplasty on left ventricular function in patients with mitral stenosis assessed by 3D echocardiography. *Int J Cardiol*. 2017;248:280–28.
 8. •• Silbiger JJ. Advances in rheumatic mitral stenosis: echocardiographic, pathophysiologic, and hemodynamic considerations. *Journal of the American*

- Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. 2021;34(7):709–22.e1.
- This study presents a comprehensive review of all significant echocardiographic characteristics associated with rheumatic mitral stenosis.
9. • Vidula MK, Xu Z, Xu Y, Alturki A, Reddy BN, Kini P, et al. Cardiovascular magnetic resonance characterization of rheumatic mitral stenosis: findings from three worldwide endemic zones. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2022;24(1):24.
- This study described the cardiac structural and functional changes in a cohort of patients with rheumatic mitral stenosis.
10. Kumar RK, Antunes MJ, Beaton A, Mirabel M, Nkomo VT, Okello E, et al. Contemporary diagnosis and management of rheumatic heart disease: implications for closing the gap: a scientific statement from the american heart association. *Circulation*. 2020;142(20):e337–57.
 11. •• Rwebemera J, Marangou J, Mwita JC, et al. 2023 World Heart Federation guidelines for the echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease. *Nat Rev Cardiol*. 2024;21(4):250–263.
- These World Heart Federation 2023 guidelines provide a concise and updated resource for clinical and research applications in RHD-endemic regions.
12. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the american college of cardiology/american heart association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):e35–71.
 13. Pandian NG, Kim JK, Arias-Godinez JA, Marx GR, Michelena HI, Chander Mohan J, et al. Recommendations for the use of echocardiography in the evaluation of rheumatic heart disease: a report from the american society of echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. 2023;36(1):3–28.
 14. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022;43(7):561–632.
 15. Nunes MC, Handschumacher MD, Levine RA, Barbosa MM, Carvalho VT, Esteves WA, et al. Role of LA shape in predicting embolic cerebrovascular events in mitral stenosis: mechanistic insights from 3D echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(5):453–61.
 16. • Remenyi B, ElGuindy A, Smith SC Jr, Yacoub M, Holmes DR Jr, et al. Valvular aspects of rheumatic heart disease. *Lancet*. 2016;387:1335–46. This study provides an overview of RHD including clinical presentations and management strategies.
 17. Saxena A. Echocardiographic Diagnosis of Chronic Rheumatic Valvular Lesions. *Glob Heart*. 2013;8:203–12.
 18. Abdelaziz HM, Tawfik AM, Abd-Elsamad AA, Sakr SA, Algamal AM. Cardiac magnetic resonance imaging for assessment of mitral stenosis before and after percutaneous balloon valvuloplasty in comparison to two- and three-dimensional echocardiography. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden: 1987)*. 2020;61(9):1176–85.
 19. Al-Sabeq B, Chamsi-Pasha MA. Imaging in mitral stenosis. *Curr Opin Cardiol*. 2020;35(5):445–53.
 20. Kim SS, Ko SM, Song MG, Chee HK, Kim JS, Hwang HK, et al. Quantification of stenotic mitral valve area and diagnostic accuracy of mitral stenosis by dual-source computed tomography in patients with atrial fibrillation: comparison with cardiovascular magnetic resonance and transthoracic echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015;31(Suppl 1):103–14.
 21. Tumenas A, Tamkevičiute L, Arzanauskiene R, Arzanauskaite M. Multimodality imaging of the mitral valve: morphology, function, and disease. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2021;50(6):905–24.
 22. Wunderlich NC, Dalvi B, Ho SY, Kux H, Siegel RJ. Rheumatic mitral valve stenosis: diagnosis and treatment options. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(3):14.
 23. Unal Aksu H, Gorgulu S, Diker M, Celik O, Aksu H, Ozturk D, et al. Cardiac computed tomography versus echocardiography in the assessment of stenotic rheumatic mitral valve. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. 2016;33(3):346–52.
 24. Choi BH, Ko SM, Hwang HK, Song MG, Shin JK, Kang WS, et al. Detection of left atrial thrombus in patients with mitral stenosis and atrial fibrillation: retrospective comparison of two-phase computed tomography, transoesophageal echocardiography and surgical findings. *Eur Radiol*. 2013;23(11):2944–53.
 25. Yu S, Zhang H, Li H. Cardiac computed tomography versus transesophageal echocardiography for the detection of left atrial appendage thrombus: a systemic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(23): e022505.
 26. Cawley PJ, Maki JH, Otto CM. Cardiovascular magnetic resonance imaging for valvular heart disease: technique and validation. *Circulation*. 2009;119(3):468–78.
 27. Helvacioğlu F, Yildirimtürk O, Duran C, Yurdakul S, Tayyareci Y, Ulusoy OL, et al. The evaluation of mitral valve stenosis: comparison of transthoracic echocardiography and cardiac magnetic resonance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(2):164–9.
 28. Lin SJ, Brown PA, Watkins MP, Williams TA, Lehr KA, Liu W, et al. Quantification of stenotic mitral valve area with magnetic resonance imaging and comparison with Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(1):133–7.

29. Djavidani B, Debl K, Lenhart M, Seitz J, Paetzel C, Schmid FX, et al. Planimetry of mitral valve stenosis by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(12):2048–53.
30. Lanjewar C, Ephrem B, Mishra N, Jhankariya B, Kerkar P. Planimetry of mitral valve stenosis in rheumatic heart disease by magnetic resonance imaging. *J Heart Valve Dis*. 2010;19(3):357–63.
31. Uygur B, Celik O, Ustabasioglu FE, Akinci O, Erturk M. Three-dimensional transesophageal echocardiography vs cardiac magnetic resonance in the assessment of planimetric mitral valve area in rheumatic mitral stenosis. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. 2018;35(10):1621–5.
32. Bleakley C, Eskandari M, Aldalati O, Moschonas K, Huang M, Whittaker A, et al. Impact of 3D echocardiography on grading of mitral stenosis and prediction of clinical events. *Echo Research and Practice*. 2018;5:105–11.
33. Binder TM, Rosenhek R, Porenta G, Maurer G, Baumgartner H. Improved assessment of mitral valve stenosis by volumetric real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1355–61.
34. Min SY, Song JM, Kim YJ, Park HK, Seo MO, Lee MS, et al. Discrepancy between mitral valve areas measured by two-dimensional planimetry and three-dimensional transoesophageal echocardiography in patients with mitral stenosis. *Heart (British Cardiac Society)*. 2013;99(4):253–8.
35. Ruiz JMM, Gomez JLZ. The Role of 2D and 3D Echo in Mitral Stenosis. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2021;8(12):171.
36. Zhong X, Chen W, Shi Z, Huan Z, Ma L, Liu W. Three-dimensional transesophageal echocardiography measurement of mitral valve area in patients with rheumatic mitral stenosis: multiplanar reconstruction or 3D direct planimetry? *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021;37:99–107.
37. • de Castro Faria SC, Costa HS, Hung J, de Miranda Chaves AG, de Oliveira FAP, da Silva JLP, et al. Pulmonary artery systolic pressure response to exercise in patients with rheumatic mitral stenosis: determinants and prognostic value. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. 2020;33(5):550–8
- This study established an optimal cutoff value for systolic pulmonary artery pressure at peak exercise to predict outcomes.
38. Mahfouz RA, Elawady W, Hossein E, Yosri A. Impact of atrioventricular compliance on clinical outcome of patients undergoing successful percutaneous balloon mitral valvuloplasty. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. 2013;30(10):1187–93.
39. • Nunes MC, Hung J, Barbosa MM, Esteves WA, Carvalho VT, Lodi-Junqueira L, et al. Impact of net atrioventricular compliance on clinical outcome in mitral stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(6):1001–8
- This study emphasized the impact of net atrioventricular compliance on pulmonary pressure and confirmed its prognostic value in mitral stenosis.
40. Nunes MCP, Tan TC, Elmariah S, Lodi-Junqueira L, Nascimento BR, do Lago R, et al. Net atrioventricular compliance is an independent predictor of cardiovascular death in mitral stenosis. *Heart (British Cardiac Society)*. 2017;103(23):1891–8.
41. Brochet E, Détaint D, Fondard O, Tazi-Mezalek A, Messika-Zeitoun D, Iung B, et al. Early hemodynamic changes versus peak values: what is more useful to predict occurrence of dyspnea during stress echocardiography in patients with asymptomatic mitral stenosis? *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. 2011;24(4):392–8.
42. Schwammenthal E, Vered Z, Agranat O, Kaplinsky E, Rabinowitz B, Feinberg MS. Impact of atrioventricular compliance on pulmonary artery pressure in mitral stenosis: an exercise echocardiographic study. *Circulation*. 2000;102(19):2378–84.
43. Stassen J, Butcher SC, Namazi F, Marsan NA, Bax JJ, Delgado V. Left atrial deformation imaging and atrial fibrillation in patients with rheumatic mitral stenosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2022;5:486–94.
44. Chien CY, Chen CW, Lin TK, Lin Y, Lin JW, Li YD, et al. Atrial deformation correlated with functional capacity in mitral stenosis patients. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. 2018;35(2):190–5.
45. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R, et al. The Clinical Use of Stress Echocardiography in Non-Ischaemic Heart Disease: Recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography*. 2017;30(2):101–38.
46. Jung MH, Jung HO, Lee JW, Youn HJ. Decreases in left atrial compliance during early-stage exercise are related to exercise intolerance in asymptomatic significant mitral stenosis. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. 2017;34(11):1633–9.
47. Laufer-Perl M, Gura Y, Shimiaie J, Sherez J, Pressman GS, Aviram G, et al. Mechanisms of effort intolerance in patients with rheumatic mitral stenosis: combined echocardiography and cardiopulmonary stress protocol. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(6):622–33.
48. Reis G, Motta MS, Barbosa MM, Esteves WA, Souza SE, Bocchi EA. Dobutamine stress echocardiography for noninvasive assessment and risk stratification of patients with rheumatic mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(3):393–401.

49. 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. *Br Heart J*. 1988;60(4):299–308.
50. Lung B, Cormier B, Ducimetière P, Porte JM, Nallet O, Michel PL, et al. Immediate results of percutaneous mitral commissurotomy. A predictive model on a series of 1514 patients. *Circulation*. 1996;94(9):2124–30.
51. Nunes MC, Tan TC, Elmariah S, do Lago R, Margey R, Cruz-Gonzalez I, et al. The echo score revisited: Impact of incorporating commissural morphology and leaflet displacement to the prediction of outcome for patients undergoing percutaneous mitral valvuloplasty. *Circulation*. 2014;129(8):886–95.
52. Sutaria N, Northridge DB, Shaw TR. Significance of commissural calcification on outcome of mitral balloon valvotomy. *Heart*. 2000;84:398–402.
53. Gajjala OR, Durgaprasad R, Velam V, Kayala SB, Kasala L. New integrated approach to percutaneous mitral valvuloplasty combining Wilkins score with commissural calcium score and commissural area ratio. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. 2017;34(9):1284–91.
54. Padiál LR, Freitas N, Sagie A, et al. Echocardiography can predict which patients will develop severe mitral regurgitation after percutaneous mitral valvotomy. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1225–31.
55. Cannan CR, Nishimura RA, Reeder GS, et al. Echocardiographic assessment of commissural calcium: a simple predictor of outcome after percutaneous mitral balloon valvotomy. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:175–80.
56. Rifaie O, Esmat I, Abdel-Rahman M, et al. Can a novel echocardiographic score better predict outcome after percutaneous balloon mitral valvuloplasty? *Echocardiography*. 2009;26:119–27.
57. Anwar AM, Attia WM, Nosir YE, et al. Validation of a new score for the assessment of mitral stenosis using real-time three-dimensional echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. 2010;23:13–22.
58. Bhalgat P, Karlekar S, Modani S, Agrawal A, Lanjewar C, Nabar A, et al. Subvalvular apparatus and adverse outcome of balloon valvotomy in rheumatic mitral stenosis. *Indian Heart J*. 2015;67:428–33.
59. Prota-Filho LEB, Meneguz-Moreno RA, Queiroz CCV, Wohnrath FC, Carboni FAC, Silva GRC, et al. Novel Prognostic Score for Immediate and Late Success After Percutaneous Mitral Balloon Commissurotomy in Patients With Mitral Stenosis. *J Invasive Cardiol*. 2020;32:211–7.
60. Nunes MC, Nascimento BR, Lodi-Junqueira L, Tan TC, Athayde GR, Hung J. Update on percutaneous mitral commissurotomy. *Heart*. 2016;102(7):500–7.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.