

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

**VALVOPLASTIA MITRAL PERCUTÂNEA POR BALÃO: SEDAÇÃO CONSCIENTE
E IMPACTO CLÍNICO EM CURTO PRAZO**

MARTA EUGÊNIA ALCICI

**Belo Horizonte
2020**

MARTA EUGÊNIA ALCICI

**VALVULOPLASTIA MITRAL PERCUTÂNEA POR BALÃO: SEDAÇÃO
CONSCIENTE E IMPACTO CLÍNICO EM CURTO PRAZO**

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

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

Coorientador: Dr. Lucas Lody Junqueira.

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina - UFMG
2020

Alcici, Marta Eugênia.
AL352v Valvuloplastia Mitral Percutânea [manuscrito]: sEDAÇÃO consciente e resultados imediatos e em curto prazo. / Marta Eugênia Alcici. - - Belo Horizonte: 2020.
71f.: il.
Orientador (a): Maria do Carmo Pereira Nunes.
Coorientador (a): Lucas Lodi Junqueira.
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Valva Mitral. 2. SEDAÇÃO Consciente. 3. Intervenção Coronária Percutânea. 4. Valvuloplastia com Balão. 5. Dissertação Acadêmica. I. Nunes, Maria do Carmo Pereira. II. Junqueira, Lucas Lodi. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WG 262



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

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

"Impacto Clínico da valvoplastia Mitral Percutânea no curto e no longo prazo"

MARTA EUGENIA ALCICI

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL.

Aprovada em 11 de fevereiro de 2020, pela banca constituída pelos membros:

Profa. Maria do Carmo Pereira Nunes - Orientadora
UFMG

Profa. Claudia Maria Vilas Freire
UFMG

Prof. Marco Paulo Tomaz Barbosa
HC-UFMG

Belo Horizonte, 11 de fevereiro de 2020.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof^a. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

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

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

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Humberto José Alves

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Prof^a. Alamanda Kfoury Pereira Nio

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

Subcoordenador Geral do Centro de Pós-Graduação: Prof^a. Eli Iola Gurgel Andrade

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Infectologia e Medicina Tropical: Prof. Eduardo Antonio Ferraz Coelho

Vice-Coodenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Infectologia e Medicina Tropical: Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro

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

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro

Prof. Eduardo Antonio Ferraz Coelho

Prof^a. Mariângela Carneiro

Prof^a. Mariana Costa Duarte

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr.

Prof^a. Maria Auxiliadora Parreiras Martins

Grasiele de Sousa Vieira Tavares (Discente)

A minha mãe (*in memoriam*).

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e a todos que, de alguma forma, tornaram possível este projeto, especialmente:

À Professora Maria do Carmo Pereira Nunes, pelo apoio, incentivo à pesquisa, aprendizado, carinho, exemplo e entusiasmo.

Ao Dr. Lucas Lodi Junqueira, pelo carinho e incentivo à pesquisa.

A todos os pacientes que contribuíram para esta pesquisa, exemplos de generosidade.

A todos os funcionários do Setor de hemodinâmica do Hospital das Clínicas, que com o seu trabalho contribuíram para a realização dos procedimentos.

Aos acadêmicos envolvidos, exemplo de dedicação e compromisso.

Aos colegas Guilherme, Igor, Nayana, Juliana e Eduardo, pelo constante aprendizado e momentos alegres durante o trabalho.

Aos meus pais, principalmente a minha mãe (*in memoriam*), pelo constante incentivo e exemplo de vida.

RESUMO

Introdução: A Prevalência da febre reumática (FRA) e da cardiopatia reumática crônica (CRC) em nosso meio e em contextos menos favorecidos continua sendo uma importante causa de morbimortalidade. A FRA é a principal causa de estenose mitral (EM) no Brasil. Entre os tratamentos propostos, a valvuloplastia mitral percutânea com o balão de Inoue é o tratamento de escolha para pacientes com área valvar crítica e anatomia favorável. A melhor técnica anestésica para esses procedimentos é um dos desafios da Anestesiologia. **Objetivos:** O principal objetivo do primeiro estudo foi determinar parâmetros periprocedimento que predizem a área valvar mitral imediatamente após a VMPB e seu impacto nos resultados no curto prazo. O segundo estudo teve como principal objetivo avaliar a eficácia e segurança do uso de baixas doses de fentanil e midazolam como agentes anestésicos na sedação consciente para VMPB. **Métodos:** foram estudados 81 pacientes consecutivos com EM referidos para valvoplastia mitral percutânea por balão de Inoue entre março/2017 e julho/2019. A pesquisa foi desenvolvida no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), sendo os ecocardiogramas realizados no setor de ecocardiografia do hospital. As medidas do anel mitral foram realizadas no pré-operatório, obtidas na janela ecocardiográfica bidimensional (ECO2D) 4 câmaras no final da diástole e a medida da separação máxima entre os folhetos foi realizada no periprocedimento na janela ECO2D paraesternal eixo longo. No segundo estudo, 25 pacientes consecutivos foram avaliados quanto aos parâmetros hemodinâmicos e níveis de sedação antes e cinco minutos após a administração de midazolam 25 µg/kg e fentanil 1µg/kg. **Resultados:** Por análise de regressão linear múltipla: idade, índice de massa corporal, escore ecocardiográfico, diâmetro do anel mitral, medida máxima de separação de folhetos ao final do procedimento e número de insuflação do balão foram os determinantes mais importantes da área valvar pós-procedimento. Durante um período médio de acompanhamento de 13 meses, 16 pacientes (20%) apresentaram um dos desfechos analisados. No segundo estudo após a sedação, a maioria dos pacientes estavam nas categorias 2 e 3 da escala de sedação de Ramsay. A saturação de oxigênio caiu da média de 98,5% para 96,0% sem oxigênio suplementar. A pressão sistólica do ventrículo esquerdo e as pressões aórticas centrais diminuíram após a sedação. No entanto, nenhum dos outros parâmetros mudou significativamente após a sedação, incluindo pressões da artéria pulmonar, resistência vascular pulmonar e índice cardíaco. **Conclusão:** A área valvar mitral após a PMVB foi determinada por uma combinação de fatores, incluindo parâmetros demográficos e relacionados ao procedimento. Os resultados clínicos de longo prazo foram previstos pela área valvar mitral pós-procedimento e gravidade da insuficiência mitral. No estudo da sedação, demonstrou-se que a combinação de midazolam e fentanil alcançou sedação adequada, sem alterações significativas nos parâmetros hemodinâmicos, permitindo a manutenção da ventilação espontânea.

Palavras-chave: Febre reumática. Estenose mitral. Valvoplastia mitral percutânea. Anel mitral.

ABSTRACT

Introduction: The prevalence of rheumatic fever (ARF) and chronic rheumatic heart disease (CRD) in our country and in less favored contexts remains an important cause of morbidity and mortality. FRA is the leading cause of mitral stenosis (MS) in Brazil. Among the treatments proposed, percutaneous mitral valvuloplasty with the Inoue balloon is the treatment of choice for patients with critical valve area and favorable anatomy. The best anesthetic technique for these procedures is one of the challenges of Anesthesiology. **Objectives:** The main objective of the first study was to determine periprocedural parameters that predict the mitral valve area immediately after VMPB and its impact on short-term results. The second study aimed to evaluate the efficacy and safety of using low doses of fentanyl and midazolam as anesthetic agents in conscious sedation for VMPB. **Methods:** 81 consecutive MS patients referred for percutaneous mitral valvuloplasty by Inoue balloon between March / 2017 and July / 2019 were studied. The research was carried out at Hospital das Clínicas, Federal University of Minas Gerais (UFMG), with echocardiograms performed in the echocardiography sector of the hospital. The measurements of the mitral annulus were performed preoperatively, obtained in the two-dimensional echocardiographic window (ECO2D) 4 chambers at the end of diastole and the measurement of maximum separation between the leaflets was performed in the periprocedure in the long axis parasternal ECO2D window. In the second study, 25 consecutive patients were evaluated for hemodynamic parameters and levels of sedation before and five minutes after administration of midazolam 25 µg / kg and fentanyl 1 µg / kg. **Results:** By multiple linear regression analysis: age, body mass index, echocardiographic score, diameter of the mitral ring, maximum measurement of leaflet separation at the end of the procedure and number of balloon insufflation were the most important determinants of the post-valve area. procedure. During an average follow-up period of 13 months, 16 patients (20%) had one of the analyzed outcomes. In the second study after sedation, most patients were in categories 2 and 3 on the Ramsay sedation scale. Oxygen saturation dropped from an average of 98.5% to 96.0% without supplemental oxygen. Left ventricular systolic pressure and central aortic pressures decreased after sedation. However, none of the other parameters changed significantly after sedation, including pulmonary artery pressures, pulmonary vascular resistance and cardiac index. **Conclusion:** The mitral valve area after PMVB was determined by a combination of factors, including demographic and procedure-related parameters. Long-term clinical results were predicted by the post-procedure mitral valve area and severity of mitral regurgitation. In the study of sedation, it was demonstrated that the combination of midazolam and fentanyl achieved adequate sedation, without significant changes in hemodynamic parameters, allowing the maintenance of spontaneous ventilation.

Keywords: percutaneous mitral valvuloplasty; mitral stenosis; mitral valve area; outcomes

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE	Átrio esquerdo
AVM	Área valvar mitral
CRC	Cardiopatia reumática crônica
ECO 2D	Ecocardiograma bidimensional
ECO 3D	Ecocardiograma tridimensional
EM	Estenose mitral
ETE	Ecocardiograma transesofágico
ETT	Ecocardiograma transtorácico
FA	Fibrilação atrial
FC	Frequência cardíaca
FRA	Febre Reumática Aguda
IC	Insuficiência cardíaca
IMC	Índice de massa corporal
MLS	Separação de folhetos mitrais
AVM.	Área valvar mitral
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OMS	Organização Mundial de saúde
PUBMED	Publicações Médicas
RM	Regurgitação mitral
SGA	Estreptococo do grupo A
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VE	Ventrículo esquerdo
VM	Valva mitral
VMPB	Valvuloplastia mitral percutânea por balão

SUMÁRIO¹

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	12
2.1 Epidemiologia.....	12
2.2 Fisiopatologia da febre reumática.....	13
2.3 Estenose mitral.....	14
2.3.1 Tratamento.....	16
2.3.1.1 Tratamento farmacológico.....	16
2.3.1.2 Tratamento intervencionista.....	17
2.3.1.3 Valvuloplastia mitral percutânea.....	19
a) Indicações especiais da valvuloplastia mitral percutânea.....	21
b) Considerações técnicas.....	21
c) Técnica anestésica.....	23
d) Ecocardiograma transtorácico perioperatório.....	25
e) Resultados da valvuloplastia mitral percutânea.....	27
3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....	29
4 OBJETIVOS.....	29
5 PACIENTES E MÉTODOS	31
5.1 Definição de pacientes candidatos à valvuloplastia mitral percutânea.....	31
5.1.2 Definição de sucesso da valvuloplastia mitral percutânea	31
5.2 Delineamento do estudo	31
5.3 Pacientes	32

¹ Este trabalho foi revisado com base nas novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009. E foi formatado de acordo com a ABNT NBR 14724 de 17.04.2017. As referências seguiram o estilo Vancouver.

5.3.1 Critérios de inclusão.....	32
5.3.2 Critério de exclusão.....	32
5.3.3 Recrutamento.....	33
5.4 Métodos.....	34
5.4.1 Realização do ecocardiograma transtorácico e transesofágico.....	34
5.4.2 Cálculo do tamanho amostral.....	34
5.5 Aspectos éticos.....	34
5.6 Pesquisa e normatização bibliográfica.....	34
6 RESULTADOS.....	34
6.1 Artigo 1 - Mitral valve area immediately after percutaneous mitral valvuloplasty: main determinants and impact on outcomes.....	34
6.2 Artigo 2 - The importance of conscious sedation for life saving valve procedures in patients with rheumatic heart disease from low - to middle-income countries.....	55
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	61
REFERÊNCIAS.....	62
APÊNDICES E ANEXOS.....	65

1 INTRODUÇÃO

A febre reumática aguda (FRA) ocorre como resultado de uma resposta imune a uma infecção faríngea por estreptococo do grupo A (SGA) em indivíduos suscetíveis¹⁻². Geralmente, poucas pessoas desenvolvem FRA após a exposição ao SGA, que pode chegar a 5 a 6% em certos grupos, com mais suscetibilidade e alta exposição ao SGA. As recorrências de FRA causam dano valvar progressivo e 50 a 75% dos casos progredem para cardiopatia reumática crônica (CRC)¹.

A CRC é uma condição crônica e debilitante caracterizada por complicações como arritmias, danos valvulares e insuficiência cardíaca¹. A FRA e a CRC afetam mais frequentemente crianças e adultos jovens¹⁻³. Estima-se que a CRC afete mais de 33 milhões de pessoas em todo o mundo e resulta em aproximadamente 320.000 mortes anualmente. Como esse alto ônus da doença persiste em populações desfavorecidas, recentemente foi adotada uma resolução global sobre FRA e CRC na 71ª Assembleia Mundial da Saúde (25 de maio de 2018). Essa resolução foi adotada por unanimidade pelos estados-membros e apela para esforços aprimorados para prevenir e controlar a FRA e a CRC^{4,5}.

A FRA é a principal causa de estenose mitral no Brasil. Entre os tratamentos propostos, a valvoplastia mitral percutânea (VMP) com o balão de Inoue é o tratamento de escolha para pacientes com área valvar crítica e anatomia favorável^{1,3,4}.

A persistência da FRA e da CRC em nosso meio e em contexto sócio econômicos menos favorecidos continua sendo uma importante causa de morbimortalidade^{1,3}. Nesse cenário, relatamos uma revisão da epidemiologia, patogênese e tratamento da FRA, destacando lacunas do conhecimento como preditores de desfecho favorável em curto e longo prazos. A presente dissertação é apresentada em dois artigos. O primeiro, já publicado, teve como objetivo a segurança do ato anestésico durante o procedimento com sedação consciente dos pacientes (ANEXO A). E o segundo avaliou os parâmetros associados à área valvar mitral imediatamente após a intervenção percutânea, para determinar o seu impacto em eventos adverso em curto prazo.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Epidemiologia

A FRA apresenta distribuição mundial, mas com diferenças nas taxas de incidência e de prevalência entres os diversos países^{4,5}.

A persistência da FRA e da CRC em contextos socioeconômicos desfavorecidos demonstra a associação entre a FRA e uma série de determinantes ambientais e sociais da saúde. Em virtude da variabilidade das populações, dos ambientes examinados, dos parâmetros analisados e a da força e direção das associações relatadas nos estudos, as revisões sugerem uma relação causal com a aglomeração e com o *status* socioeconômico. Entretanto, ainda são necessários mais estudos para ajudar a esclarecer a relação entre a FRA e os fatores ambientais e sociais^{4,5}.

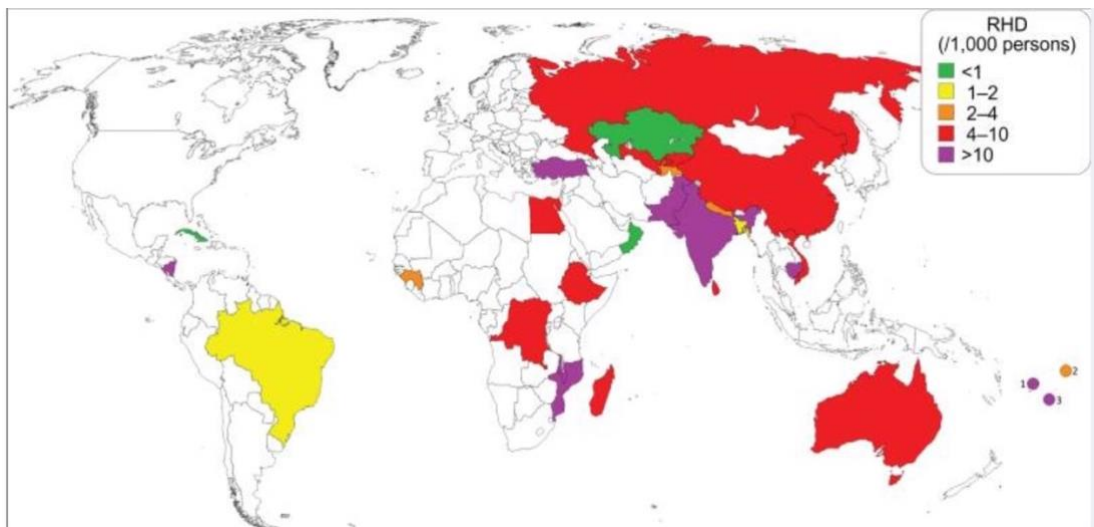
Ordunez et al⁶ demonstraram que as Américas estão em uma posição melhor do que outras regiões do mundo em termos de doenças cardíacas de etiologia reumática e particularmente na redução da mortalidade prematura. Essa tendência corresponde ao desenvolvimento econômico e humano alcançado pela maioria de seus países desde o final da década de 1990 e às reformas do sistema de saúde implementadas para melhorar o acesso e a cobertura da assistência à saúde⁶.

No Brasil, apesar da subnotificação, estima-se que ocorram em torno de 73.000 casos de FRA por ano e que cerca de 30% desse pacientes desenvolvem CRC, sendo 25% desses de estenose mitral pura e 40% de dupla lesão mitral⁴.

A redução da mortalidade causada pela CRC é resultado da combinação de fatores como detecção precoce, incluindo o uso extensivo do ecocardiograma para rastreamento de CRC (*screening*), casos menos graves, melhor tratamento, incluindo amplo uso de penicilina benzatina para profilaxia de novos surtos de FRA, e mais acesso aos serviços de saúde e melhor qualidade, incluindo cuidados cirúrgicos, entre outros determinantes^{4,6}.

A erradicação da FRA e da CRC requer vontade política para atingir os segmentos socialmente mais desfavorecidos da população, mais conscientização e educação da população, acesso mais sustentado e melhorado e cobertura e qualidade dos serviços de saúde⁶.

Figura 1 - Mapa mostrando a prevalência mundial relatada de CRC de 1991 até o presente



Fonte: OMS. Organização Mundial de Saúde. www.who.int/rheumatic-fever-epidemiology⁷.

2.2 Fisiopatologia da febre reumática

A patogênese da FRA ainda está pouco esclarecida^{1,8}. As evidências atuais dão suporte à ideia de que a FRA resulta de uma resposta autoimune à infecção pelo estreptococo do grupo A (SGA) - *Streptococcus pyogenes*. A doença é caracterizada por vários graus de inflamação das articulações e do coração, geralmente se manifestando como poliartrite e doença valvar^{2,5,9}. Menos comumente, o envolvimento dos gânglios da base durante o processo autoimune resulta em coreia. Exceto pelas lesões valvares, todas as outras manifestações de FRA desaparecem sem sequelas. À medida que a doença aguda desaparece, as lesões valvares geralmente diminuem em gravidade, mas podem persistir ou progredir, levando à CRC. Embora a própria FRA raramente seja fatal, a CRC pode causar insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral ou morte^{2,5,9}.

Várias infecções e altas taxas de aquisição de infecção por *Streptococcus pyogenes* (estreptococo do grupo A) contribuem para o desenvolvimento de febre reumática e

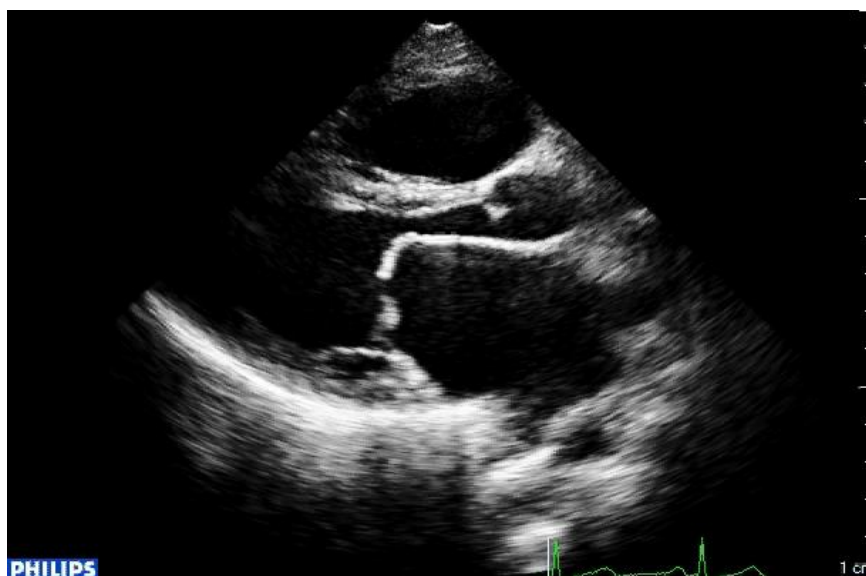
doença cardíaca reumática. O aumento da incidência e gravidade da FRA e CRC é atribuído ao dano cardíaco cumulativo após episódios recorrentes de FRA exacerbados pelo processo inflamatório^{2,9}.

A doença cardíaca reumática crônica constitui uma complicação da febre reumática, que pode levar a incapacidade progressiva e diminuição da expectativa de vida^{2,9}.

2.3 Estenose mitral

A FRA é a principal causa de estenose da valva mitral (EM) em todo o mundo, mais prevalente nos países em desenvolvimento. Embora qualquer valva cardíaca possa estar envolvida, a valva mitral (VM) é afetada em praticamente todos os casos de CRC. As alterações reumáticas características incluem: a) fusão comissural; b) aparência “boca de peixe” do orifício valvar; c) espessamento de folhetos, especialmente nas bordas livres; d) e encurtamento e fusão das cordas. As duas últimas alterações são responsáveis pela aparência característica do taco de hóquei do folheto anterior na ecocardiografia¹⁰.

Figura 2 - Imagem ecocardiográfica, corte paraesternal eixo longo, evidenciando espessamento da extremidade dos folhetos da valva mitral com significativa restrição à abertura valvar



Observa-se aspecto em *doming* de abertura do folheto anterior, característico do acometimento reumático. Imagem de um paciente incluído no estudo.

Fonte: arquivo do autor.

A estenose mitral reumática (EM) é uma obstrução ao fluxo sanguíneo no nível da valva mitral, como resultado de uma anormalidade no aparato mitral, o que prejudica a abertura valvar normal durante o enchimento diastólico do VE. Com a EM progressiva, e quando a área fica abaixo de 2 cm^2 , um gradiente de pressão diastólica se desenvolve entre o átrio esquerdo (AE) e o ventrículo esquerdo (VE). Isso leva ao aumento da pressão do AE e à diminuição do fluxo direto. A taquicardia é particularmente prejudicial na EM e reduz o tempo de enchimento diastólico, levando a aumento no gradiente transmural. Consequências do aumento das pressões de AE: aumento do AE com aumento do risco de arritmias atriais, particularmente fibrilação atrial e tromboembolismo sistêmico; e aumento das pressões pulmonares com edema pulmonar resultante e hipertensão pulmonar. Este último pode levar à insuficiência ventricular direita e subsequente regurgitação tricúspide^{1,10,11}

A consequência da diminuição do fluxo direto é o baixo débito cardíaco, devido à restrição ao enchimento do VE^{1,10,11}.

Nos adultos normais, a área transversal do orifício da valva mitral, como já visto, é de 4 a 6 cm. O diagnóstico clínico, confirma-se por ecocardiograma transtorácico. Normalmente, a ecocardiografia bidimensional mostra estruturas valvares e subvalvares anormais. Ela também fornece informações sobre o grau de calcificação e estenose valvar e sobre as dimensões do AE. A ecocardiografia com doppler dá informações sobre o gradiente transvalvar e pressão arterial pulmonar^{1,11,12}.

A gravidade é caracterizada pelo ecocardiograma como:

- a) Moderada: área valvar de $1,5$ a $2,5 \text{ cm}^2$;
- b) grave: área valvar $< 1,5 \text{ cm}^2$; os sintomas muitas vezes estão presentes;
- c) muito grave: área valvar $< 1,0 \text{ cm}^2$.

No entanto, a relação entre sintomas e área do orifício valvar nem sempre é consistente.

A ecocardiografia desempenha importante papel no processo de avaliação e tomada de decisão em pacientes com estenose mitral (EM), permitindo a confirmação do diagnóstico, avaliação da gravidade e escolha da melhor opção terapêutica (viabilidade de uma valvuloplastia mitral percutânea - VMP - ou cirurgia). A EM deve-se principalmente à febre reumática, mas outras etiologias estão surgindo e devem ser reconhecidas, pois essas formas geralmente não são adequadas para VMP¹². Pode-se usar o ecocardiograma transesofágico (ETE) para detectar ou excluir trombos pequenos no AE, especialmente aqueles no apêndice do átrio esquerdo, que geralmente não são evidenciados pela abordagem transtorácica¹².

2.3.1 Tratamento

2.3.1.1 Tratamento farmacológico

A terapia medicamentosa vai aliviar os sintomas, sem efeitos diretos sobre a obstrução fixa. Nos casos de EM discreta, estando o paciente assintomático e em ritmo sinusal, não há necessidade de intervenção farmacológica específica. Na EM moderada a importante, sintomáticos, a terapia está indicada enquanto o paciente aguarda procedimento intervencionista, visando à melhora dos sintomas, ou no controle de complicações, tais como fibrilação atrial (FA), insuficiência cardíaca direita, hipertensão pulmonar e eventos embólicos^{3,12,13}.

O uso de diuréticos (especialmente os de alça) associado à restrição hidrossalina é recomendado quando manifestações de congestão pulmonar estiverem presentes, incluindo dispneia aos esforços, ortopneia e/ou dispneia paroxística noturna. Nos estágios evolutivos avançados da EM surgem sinais de insuficiência cardíaca direita. Nessa situação, os antagonistas da aldosterona, como a espironolactona, podem ser valiosos adjuvantes à terapia diurética habitual. Os sintomas de insuficiência cardíaca (IC) esquerda devem-se às altas pressões encontradas no átrio esquerdo e no leito capilar pulmonar, consequentes à obstrução mecânica ao fluxo transmitral. O uso de digitálicos não é justificado nos pacientes com função contrátil ventricular normal e em ritmo sinusal. Entretanto, nas situações em que a EM associa-se à FA,

os digitálicos representam alternativa complementar para controle da frequência ventricular^{13,14}.

O controle da frequência cardíaca (FC) constitui um dos pilares do tratamento clínico da EM. As taquicardias geralmente são mal toleradas, na medida em que reduzem o tempo de enchimento diastólico ventricular. Caso esse tempo seja diminuído pela metade, o gradiente pressórico transmitral irá quadruplicar, acarretando elevação da pressão venosa pulmonar. Os betabloqueadores, ao controlar a FC em repouso, são capazes de reduzir os gradientes e as pressões desenvolvidas pelo átrio esquerdo e também possuem a propriedade de estabilizar a FC durante a atividade física, atenuando o incremento fisiológico no gradiente pressórico mitral nessas circunstâncias^{11,13,14}.

Eventos embólicos sistêmicos representam grave complicação da EM, ocorrendo em 13 a 26% dos pacientes e fortemente associados à idade e à FA. A anticoagulação oral plena, com RNI alvo entre 2,0 e 3,0, é recomendada na EM associada a evento embólico prévio, trombo atrial esquerdo ou FA. O acréscimo de aspirina em baixas doses (50 a 100 mg/dia) é sugerido quando se constatar evento embólico ou documentação de trombo atrial esquerdo em pacientes adequadamente anticoagulados^{11,15}.

2.3.1.2 Tratamento intervencionista

Há duas modalidades aceitas para o tratamento intervencionista da EM: a valvuloplastia mitral percutânea por balão (VMPB) por balão e a cirurgia: comissurotomia ou troca valvar. A escolha da melhor intervenção baseia-se em características clínicas (*status* funcional e preditores de risco operatório), anatomia valvar e na experiência da equipe cirúrgica^{12,14,15}. FIG 3

A anatomia valvar mitral deve ser avaliada sistematicamente, incluindo todo o aparato valvar mitral para se definir o padrão de acometimento reumático valvar, se predomina nas cúspides, comissuras ou no aparato subvalvar¹². O grau de assimetria de fusão comissural é um dos principais determinantes de sucesso do procedimento percutâneo. O local da calcificação é fator importante na análise da

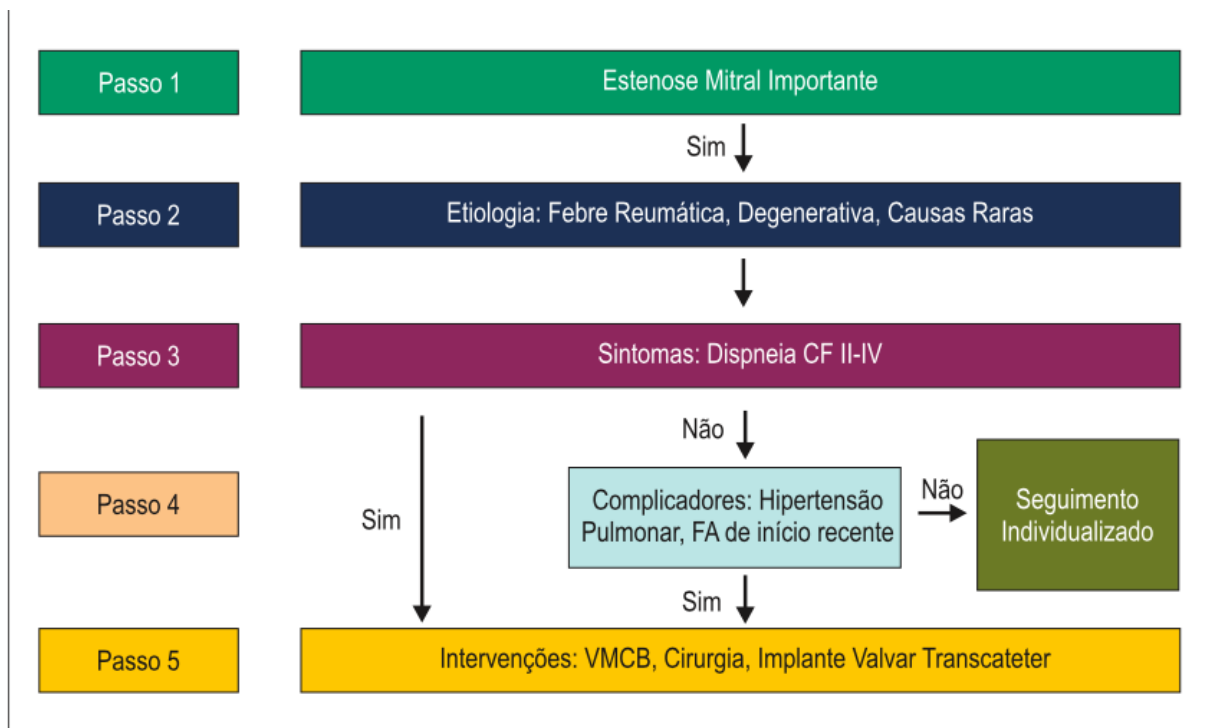
anatomia valvar. Calcificação restrita às bordas as cúspides é considerada anatomia favorável, mas se se localiza nas comissuras valvares, especialmente se causa assimetria comissural, não se obtêm resultados satisfatórios com a VMPB.

Vários escores foram desenvolvidos para avaliar a anatomia valvar mitral. O escore amplamente usado (Wilkins's score¹⁶, descrito em 1988) permite a avaliação de quatro parâmetros da valva mitral, classificados de um a quatro, de acordo com a gravidade da alteração morfológica: mobilidade, espessamento e calcificação dos folhetos e acometimento do aparelho subvalvar. No entanto, o escore de Wilkins não inclui a avaliação da morfologia das comissuras e, portanto, não avalia a possibilidade de regurgitação mitral após a intervenção, que é um importante preditor de resultados em longo prazo após valvuloplastia mitral percutânea¹⁶.

O escore modificado, descrito por Nunes et al que inclui novos parâmetros quantitativos para análise da morfologia da valva mitral, especialmente o deslocamento dos folhetos e a assimetria no remodelamento comissural, tem sido relatado como mais preditivo do desfecho do procedimento do que o escore de Wilkins. Além disso, esse novo escore foi particularmente valioso na previsão da regurgitação mitral após valvuloplastia mitral percutânea¹⁷.

Apesar dos escores atuais descritos, a predição de regurgitação mitral após o procedimento ainda não é acurada, necessitando de novos parâmetros para melhor definição do risco de desenvolvimento dessa complicação frequente^{12,16,17}.

Figura 3 - Tratamento intervencionista da estenose mitral



CF: classe funcional, VMCP: valvuloplastia mitral por cateter balão, FA: fibrilação atrial

Fonte: Arq Bras Cardiol 2017;109(6Supl.2):1-34

2.4.1.3 Valvoplastia mitral percutânea por balão

A VMPB teve significativo impacto no tratamento da EM, substituindo a terapia cirúrgica como a principal opção de intervenção. Embora não existam estudos randomizados para se determinar o melhor momento da intervenção, a VMPB geralmente é indicada nos pacientes jovens com anatomia valvar favorável, quando os sintomas se desenvolvem apresentando significativa redução da capacidade funcional e desenvolvimento de hipertensão pulmonar grave. Entretanto, nas últimas duas décadas, as indicações do procedimento foram expandidas para incluir pacientes com anatomia valvar desfavorável em decorrência de alterações na epidemiologia e avanços nas técnicas invasivas^{11,12}.

O sucesso da VMPB não depende apenas da anatomia da valva mitral, mas de uma série de fatores, incluindo características clínicas, parâmetros ecocardiográficos e estratégias de manejo intervencionista. O processo da doença reumática também

pode causar desarranjos estruturais adicionais distintos da valva mitral que podem influenciar o resultado da VMPB. É esperado resultado favorável da VMPB se a principal característica subjacente for limitada à fusão comissural, no entanto, se a subvalvar ou folhetos estiverem gravemente envolvidos, o sucesso da VMP será menos provável. O padrão de envolvimento do folheto também é um importante determinante da regurgitação mitral pós-VMPB^{12,13,14,17}.

a) Indicações especiais para a VMPB

Nos pacientes de alto risco em que a cirurgia é contraindicada, ela permanece como a única terapia definitiva disponível. Pacientes hemodinamicamente instáveis para serem submetidos a um procedimento cirúrgico podem ser tratados como VMPB como terapia definitiva ou como ponte para cirurgia com resultados aceitáveis. A EM é geralmente associada às alterações na valva aórtica e tricúspide e o manejo dessas outras lesões valvares segue as recomendações referentes à doença valvar predominante^{8,11,18}

Nos pacientes com insuficiência tricúspide funcional grave, a cirurgia da valva mitral e o reparo da valva tricúspide parecem ter melhores resultados clínicos do que a VMPB, devendo-se considerar a opção cirúrgica. Também é estabelecido que pacientes com essas duas condições manifestam doença mais grave¹¹. Nos casos de EM grave e insuficiência tricúspide, principalmente em pacientes com ritmo sinusal, quando o AE não está muito aumentado, a VMP pode ser uma opção terapêutica razoável. A existência de trombo na AE é considerada contraindicação geral a esse procedimento. Entretanto, a VMP pode ser realizada se o trombo for pequeno, fixo e localizado apenas no apêndice do AE, sob orientação ecocardiográfica transesofágica contínua com risco aceitável em mãos experientes^{8,11,13}

Durante a gravidez o sistema cardiovascular sofre alterações fisiológicas, dentre elas o aumento do débito cardíaco e do volume intravascular, que exarcebam a sintomatologia das doenças cardíacas^{13,14}. A gravidez é um fator bem estabelecido para descompensações agudas da CRC e pacientes com EM grave apresentam risco mais elevado de complicações durante a gravidez^{12,14}. Portanto, a VMPB é recomendada antes da gravidez para pacientes assintomáticas com EM grave e com

morfologia valvar favorável ao procedimento. Em gestantes, a VMPB deve ser indicada apenas para pacientes que permanecem sintomáticos com sintomas de IC de classe III ou IV da *New York Heart Association* (NYHA), apesar da terapia médica, pois existe o risco de a regurgitação mitral (RM) grave exigir intervenção cirúrgica de urgência. Vários estudos comprovaram a segurança e eficácia da VMPB em mulheres grávidas, especialmente quando o procedimento é realizado após a 20ª semana, com melhora da classe funcional da NYHA e sem comprometimentos ao feto^{12,16-18}.

b) Valvoplastia mitral percutânea: considerações técnicas

As técnicas mais comuns de VMPB são as abordagens transeptais, usando um balão duplo ou o sistema de balão Inoue. O balão Inoue é a técnica mais comumente usada no mundo inteiro, porque é mais rápida, menos trabalhosa e requer menos tempo de fluoroscopia do que a técnica do balão duplo. O uso sistemático da técnica Inoue “passo a passo” simplificou as etapas processuais e melhorou sua eficácia à medida que os hemodinamicistas se familiarizaram com esse recurso. No entanto, não há diferença significativa nos resultados pós-procedimento entre os dois métodos^{11,12,19-21}.

O procedimento é realizado através do acesso à veia femoral comum direita quando indisponível, e as veias femorais esquerdas são utilizadas como acesso alternativo. Um dos métodos mais simples e mais usado para realizar a punção transseptal é a fluoroscopia. Alternativamente a ecocardiografia transtorácica, transesofágica ou intracardíaca podem ser utilizadas¹².

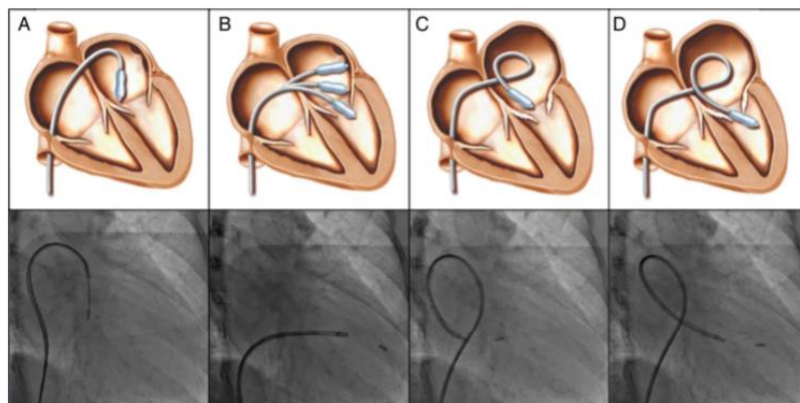
Após cruzar o orifício mitral (FIG. 4), o balão é posicionado dentro da porção apical do ventrículo esquerdo. A porção distal do balão é então insuflada e o cateter é puxado para trás até atingir o plano da válvula mitral antes de insuflar completamente o balão para dilatar o orifício valvar. Após cada insuflação do balão, a área valvar mitral (AVM) medida pela planimetria, a abertura comissural e o grau de regurgitação mitral devem ser avaliados por meio da ecocardiografia transtorácica. O hemodinamicista pode fazer incrementos de 1 mL no volume do

balão a cada dilatação subsequente até que uma AVM adequada seja alcançada ou aumento na RM seja observado¹².

Os critérios atuais de sucesso imediato mais aceitos atualmente são:

- a) AVM pós-VMP: AVM $\geq 1,5 \text{ cm}^2$ ou aumento de 50% na área em relação ao pré-procedimento;
- b) RM: alguns estudos consideram o critério mais estrito de aumento na RM angiográfica como um resultado subótimo, enquanto outras séries usam o ponto de corte Seller's de aumento de $\geq 2/3$ pontos, conforme avaliado pela ecocardiografia;
- c) ausência de outras complicações importantes que requerem cirurgia de emergência^{12,17,22}.

Figura 4 - Valvoplastia mitral percutânea com balão de Inoue



Fonte: ¹².

Para a escolha do tamanho do balão de Inoue, a seleção do diâmetro apropriado é etapa importante para o sucesso do procedimento. A fórmula usando a altura do paciente é uma maneira simples e eficaz de determinar o tamanho ideal do balão a ser usado (diâmetro do balão [mm] = altura [cm] / 10 + 10). Com base nesse valor, o operador seleciona o tamanho do balão do cateter, sendo que um volume menor que o calculado pode ser usado inicialmente, principalmente em pacientes com área valvar crítica, mas volumes maiores podem ser necessários posteriormente se o resultado imediato for abaixo do ideal. A relação entre a altura do paciente e o diâmetro da válvula mitral pode não ser necessariamente linear¹³.

Outra técnica, usando a distância intercomissural, foi proposta para determinar o diâmetro do balão, mas com cálculo mais complexo²¹. Não existem outros estudos avaliando parâmetros anatômicos da válvula para direcionar a escolha do balão. Outras informações que possam orientar o tamanho do balão e o número de insuflações são particularmente importantes em pacientes com EM crítica, pois o risco de lesão indesejada na válvula mitral durante a PMC é potencialmente mais alto^{13,20,21}.

c) Técnica anestésica

O crescente número de procedimentos e intervenções cardíacas percutâneas constituem, atualmente, um desafio para os anesthesiologistas. A realização de ato anestésico seguro requer abrangente avaliação pré-operatória, planejamento anestésico e detalhada compreensão dos procedimentos e suas possíveis complicações. Ainda não existem diretrizes estabelecidas para definir a melhor técnica anestésica, podendo variar desde o cuidado monitorado com anestesia local, sedação até anestesia geral^{23,24}.

Com o aprimoramento do material utilizado e melhor treinamento das equipes, diversos procedimentos hemodinâmicos intervencionistas estão sendo cada vez mais realizados sob sedação em substituição à anestesia geral^{23,24}. A sedação tem se mostrado uma técnica de anestesia segura e eficiente para intervenções valvares percutâneas como implante percutâneo de válvula aórtica, fechamento de comunicação interatrial e ventricular e uso do mitral-clip^{25,26}. A literatura, porém, é falha quando se pesquisa sobre sedação ou outro tipo de anestesia para a VMPB.

Durante a sedação, podem ser utilizados medicamentos de baixo custo em baixas doses, que podem ser repetidas de acordo com a demanda de cada paciente, evitando-se as repercussões hemodinâmicas da anestesia geral ou sedação profunda, principalmente quando alterações como hipertensão pulmonar estão presentes (Artigo 1). Esse meio pode ser adotado em países em desenvolvimento, onde os recursos financeiros para a saúde são limitados e onde há mais prevalência de FRA e CRC.

Além disso, os níveis de sedação podem ser avaliados clinicamente utilizando-se a escala descrita por Ramsay et al como parte de estudo publicado em 1974²⁷. Ela compreende valores que vão de um a seis, atribuídos observando-se as respostas dadas pelo paciente após estímulos, e podem ser:

- a) Grau 1: paciente ansioso, agitado;
- b) grau 2: cooperativo, orientado, tranquilo;
- c) grau 3: sonolento, atendendo aos comandos;
- d) grau 4: dormindo, responde rapidamente ao estímulo glabellar ou ao estímulo sonoro vigoroso;
- e) grau 5: dormindo, responde lentamente ao estímulo glabellar ou ao estímulo sonoro vigoroso;
- f) grau 6: dormindo, sem resposta.

d) Ecocardiograma transtorácico perioperatório

O ecocardiograma é o método de escolha para diagnosticar, avaliar e acompanhar pacientes com cardiopatia valvar. Os avanços da tecnologia tornaram os aparelhos de ecocardiogramas portáteis e cada vez mais importantes para orientar os procedimentos cardíacos percutâneos. O ecocardiograma tridimensional (ECO 3D) tem sido essencial para a compreensão atual da valva mitral normal e patológica^{17,28}.

O ecocardiograma transtorácico (ETT) no perioperatorio é fundamental para se ter um procedimento efetivo e seguro. Ele fornece avaliação da área valvar mitral (AVM) a cada dilatação do balão e avalia o grau de regurgitação mitral^{17,29,30}.

O anel mitral tem sido estudado pelo ecocardiograma e por outros métodos de imagem, com alterações em algumas doenças, como o prolapso mitral e diabetes mellitus. O anel mitral também já foi estudado na estenose mitral de etiologia não reumática, mas ainda não tem um papel definido na EM reumática³¹ (FIG. 5)

A medida da distância máxima dos folhetos da valva mitral, também referida como índice de separação dos folhetos da valva mitral, foi proposta como uma nova medida pelo ETT de gravidade da EM pré-procedimento e como parâmetro de abertura da valvar pós-procedimento. O índice de separação de folhetos mitrais (MLS) mede a distância entre as pontas dos folhetos mitrais na paraesternal eixo longo^{35,36}. (FIG 6)

O ETE perioperatório também apresenta baixo custo-benefício, é superior ao ETT na avaliação do apêndice do átrio esquerdo (AE), na orientação para punção transeptal, na avaliação de folhetos, comissuras e cordas da VM e na avaliação do defeito do septo atrial residual. Entretanto, necessita de anestesia geral ou sedação profunda para ideal conforto do paciente^{30,37,38}

O anel mitral tem sido estudado pelo ecocardiograma e por outros métodos de imagem, com alterações em algumas doenças, como o prolapso mitral³¹ insuficiência tricúspide não reumática e diabetes *mellitus*. O anel mitral também já foi estudado na estenose mitral de etiologia não reumática, sem ainda ter papel definido na EM de etiologia reumática.

FIGURA 5 - Imagem ao ecocardiograma bidimensional, corte apical de 4 câmaras, demonstrando a medida do anel mitral.

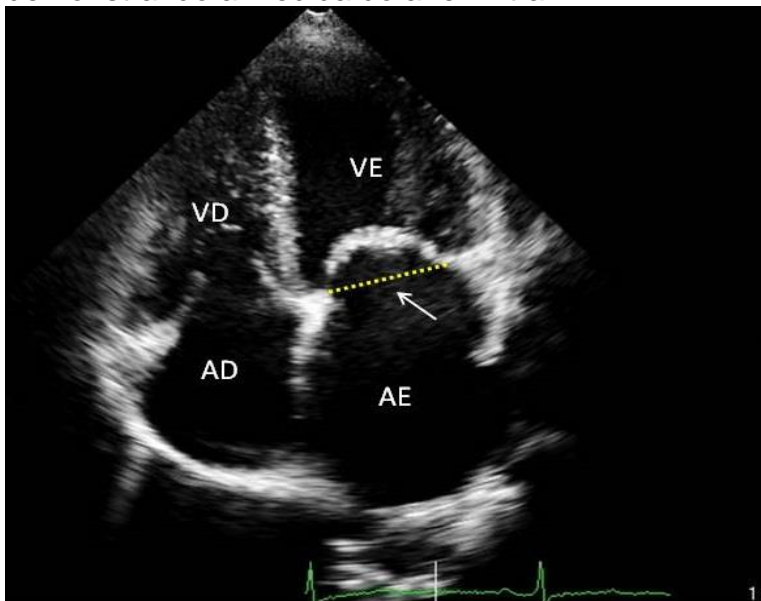


Imagem ao ecocardiograma bidimensional, corte apical de 4 câmaras, demonstrando a medida do diâmetro do anel mitral. A medida é realizada na excursão máxima dos folhetos na mesodiástole. Imagem de um paciente incluído no estudo.

Figura 6 - Imagem ao ecocardiograma bidimensional, corte paraesternal eixo longo, demonstrando a medida da distância máxima entre os folhetos da valva mitral

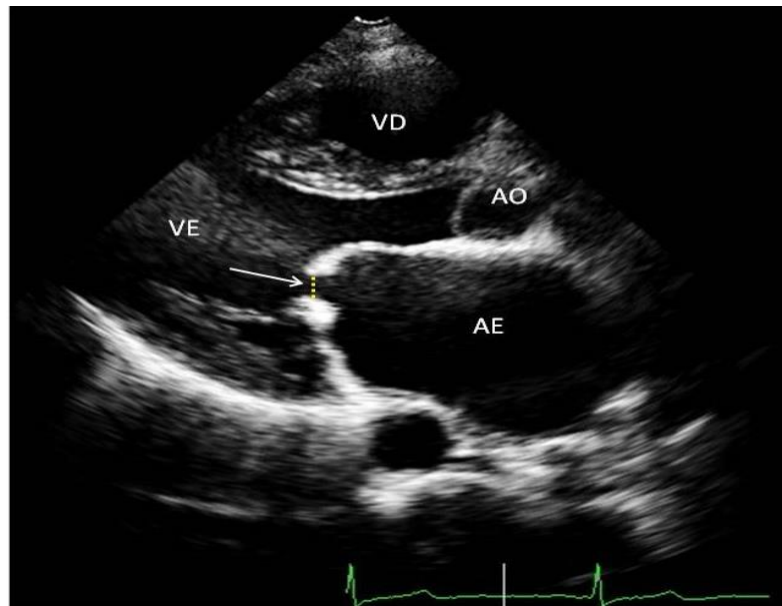


Imagem ao ecocardiograma bidimensional, corte paraesternal eixo longo. A medida é realizada na excursão máxima dos folhetos da valva mitral. Imagem de um paciente incluído no estudo.

d) Resultados da valvoplastia mitral percutânea

Há significativo interesse nos estudos atuais sobre os desfechos em longo prazo e taxa de sobrevivência livre de eventos^{31,39}. Os resultados em longo prazo após a VMPB são determinados pelos resultados imediatos³². Fatores pré-procedimento que foram identificados como critérios de sucesso a longo prazo incluem parâmetros como: a idade do paciente, ritmo sinusal, classe NYHA na apresentação, AVM, ausência de RM ou RM leve, escore de eco de Wilkins ≤ 8 e ausência de regurgitação tricúspide^{17,31,40}.

Dados atuais de acompanhamento ecocardiográfico sugerem que o curso da RM é favorável e que a taxa de diminuição da AVM é mais lenta que nos pacientes sem RM. Os parâmetros pós-procedimento associados a piores resultados em longo prazo incluem RM grave pós-procedimento, hipertensão pulmonar, desenvolvimento de insuficiência tricúspide tardia significativa mesmo na ausência de hipertensão

pulmonar, aumento progressivo do volume do átrio esquerdo mesmo após VMP bem-sucedida e fibrilação atrial^{30-32,41}.

A fibrilação atrial (FA) é complicação comum, mas muitas vezes tardia, da estenose mitral. Estudos revelam que a FA é um importante preditor de desfecho clínico desfavorável (morte, reintervenção ou substituição da válvula mitral) e reestenose após a VMP^{30,31,41}.

Pacientes com FA crônica apresentam maior incidência de eventos tromboembólicos em comparação a pacientes em ritmo sinusal. Aqueles em FA crônica estão em terapia anticoagulante, causando complicações hemorrágicas, em comparação a pacientes em ritmo sinusal³⁹.

Em muitos estudos, o escore de Wilkins tem sido significativo preditor para o desfecho de VMPB em curto e longo prazos, considerando-se a pontuação de Wilkins de oito como valor preditivo para um procedimento bem-sucedido. Esse valor não é preditivo para a ocorrência de regurgitação valvar mitral grave após VMP ou de eventos cardíacos maiores ou reestenose durante o acompanhamento. Além disso, pesquisas recentes têm registrado que a VMPB pode ser realizada com segurança em pacientes selecionados com morfologia subótima com resultados aceitáveis a curto prazo. A experiência da equipe de intervenção interfere nos resultados a curto prazo e permite a intervenção em pacientes com escore de Wilkins > 8 e morfologia valvar menos favorável⁴².

A obtenção de resultados imediatos bem-sucedidos e o desenvolvimento de reestenose após VMPB estão significativamente relacionados. A reestenose da válvula mitral é um processo progressivo. A taxa de reestenose após VMPB varia de 4 a 40%, dependendo da seleção do paciente, duração e método de acompanhamento. Várias publicações sugerem que a repetida comissurotomia com balão é uma opção válida para reestenose sintomática após um primeiro procedimento bem-sucedido⁴³.

As complicações graves imediatas da VMPB são o tamponamento cardíaco e a insuficiência valvar mitral grave. Sua incidência na literatura varia de acordo com a

experiência dos centros. Em estudos multicêntricos, a taxa de mortalidade e a incidência de hemopericárdio é menor em centros de grande volume. A RM grave continua sendo uma das complicações mais importantes da VMP, entretanto, os fatores precisos que preveem a RM não estão bem definidos e são ainda bastante controversos⁴⁴.

3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A cardiopatia reumática é uma doença de alta prevalência em países em desenvolvimento, como o Brasil, que pode levar à incapacidade e redução na expectativa de vida de adultos jovens. A valvoplastia mitral percutânea em pacientes com estenose mitral e anatomia valvar favorável apresenta menos morbimortalidade que a cirurgia. Apesar dos progressos obtidos com o treinamento de cardiologistas intervencionistas, melhoria do material e ecocardiografia perioperatória, ainda temos poucos parâmetros que possam assegurar desfecho imediato e em longo prazo favorável.

Tendo em vista aumentar a segurança do procedimento e o conforto do pacientes, os estudos referenciados nesta dissertação poderão trazer os seguintes impactos sociais e científicos: definir se a sedação é técnica adequada e trazer novos parâmetros perprocedimento que possam predizer a área valvar final e preditores de desfechos.

4 OBJETIVOS

O artigo 1 teve como objetivo geral identificar os parâmetros demográficos, clínicos, ecocardiográficos e perprocedimento preditores da área valvar mitral imediatamente após a valvoplastia mitral percutânea.

E como objetivos específicos:

- a) Descrever o impacto da área valvar após a valvoplastia mitral percutânea na predição de eventos adversos em longo prazo.
- b) Identificar a medida do anel mitral como fator preditor da área valvar final após o procedimento percutâneo.
- c) Medir a separação máxima dos folhetos da valva mitral no perprocedimento e correlacionar com a área valvar final alcançada.

O artigo 2 teve como objetivo geral avaliar a eficácia e os efeitos hemodinâmicos da sedação consciente durante o procedimento nos pacientes com estenose mitral grave submetidos à valvoplastia mitral percutânea.

E como objetivos específicos:

- a) Determinar a influência da combinação midazolam e fentanil no índice cardíaco e resistência vascular periférica nos pacientes com hipertensão pulmonar secundária à estenose mitral grave.
- b) Identificar o grau de sedação necessária para o conforto dos pacientes durante o procedimento.

5 PACIENTES E MÉTODOS

5.1 Definição de pacientes candidatos à valvuloplastia mitral percutânea

Pacientes sintomáticos com área valvar mitral menor que 1,5 cm², anatomia valvar favorável, na ausência de trombo em átrio esquerdo (AE) e regurgitação mitral moderada a importante. E pacientes assintomáticos com área valvar mitral menor que 1,5 cm² com hipertensão pulmonar em repouso ou no esforço.

5.1.1 Definição de sucesso da valvuloplastia mitral percutânea

O sucesso da VMPB foi definido como o aumento da área valvar mitral maior que 1,5 cm, na ausência de regurgitação mitral grave avaliada ao ecocardiograma perprocedimento e 24-48 horas após o procedimento. A avaliação da área valvar mitral após a VMP foi realizada pelo ecocardiograma bidimensional (ECO2D) a partir da planimetria.

5.2 Delineamento do estudo

Este estudo é transversal prospectivo. Os pacientes encaminhados para VMPB no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) foram incluídos de acordo com critérios específicos. Foram realizados ecocardiogramas transtorácicos antes, 48 horas após a VMPB e um ano depois. O ecocardiograma antes do procedimento foi chamado de ecocardiograma pré; o de 48 horas após ecocardiograma, pós; e o de um ano após foi denominado ecocardiograma de seguimento.

A pesquisa foi desenvolvida no Hospital das Clínicas da UFMG, sendo os ecocardiogramas realizados no setor de ecocardiograma do hospital, no 5º andar, e as VMPBs no setor de hemodinâmica do mesmo hospital. O acompanhamento ambulatorial dos pacientes foi feito no Ambulatório Bias Fortes, anexo do hospital.

5.3 Pacientes

5.3.1 Critérios de inclusão

- a) Candidatos à VMPB por estenose mitral reumática encaminhados para VMP no Hospital das Clínicas da UFMG no período de março de 2018 a julho de 2019;

b) consentimento voluntário e por escrito em participar do estudo.

5.3.2 Critério de exclusão

Constatação de outras valvopatias hemodinamicamente importantes, cardiomiopatia ou doenças cardíacas congênitas, estenose mitral de outra etiologia. Foram excluídos do estudo de sedação consciente pacientes que necessitaram de sedação profunda para realizar a VMP.

5.3.3 Recrutamento

O recrutamento dos pacientes foi feito no Hospital das Clínicas da UFMG. Os pacientes encaminhados para a realização de VMPB no período de março de 2018 a julho/2019 foram convidados a participar do estudo, esclarecidos sobre o teor e solicitada a assinatura no termo de consentimento livre e esclarecido.

5.4 Métodos

5.4.1 Realização do ecocardiograma transtorácico e transesofágico

Todos os exames foram procedidos no setor de ecocardiograma do Hospital das Clínicas, com o equipamento Philips IE33, Philips CX50 xMATRIX. Os parâmetros ecocardiográficos avaliados nos três momentos foram feitos pelo ECO2D. A medida do anel mitral foi realizada no ECO2D pré-procedimento, utilizada a janela 4 câmaras na mesodiástole. A medida da separação máxima entre os folhetos foi realizada no perprocedimento, utilizando-se o corte eixo longo paraesternal. O ECO 3D foi realizado no pré-procedimento, principalmente para excluir trombo no apêndice atrial. Dos 81 pacientes estudados, 25 foram randomicamente alocados para validar a medida do anel mitral no ECO 3D, utilizando o *software* Q-Lab versão 12 (MVN).

5.4.2 Cálculo do tamanho amostral

O cálculo amostral foi realizado para avaliar as variáveis associadas à área valvar mitral ao final da valvoplastia mitral percutânea, expressa como variável contínua. Para o cálculo da amostra utilizou-se o *software* G Power, versão 3.1.0, adotando-se erro alfa de 0,05 e poder estatístico de 95%. Empregou-se o modelo de regressão linear múltipla, considerando-se o tamanho do efeito de 0,18 e até seis preditores independentes. Obteve-se amostra de 76 pacientes.

O tamanho da amostra do segundo estudo foi calculado considerando-se que redução de até 5% no índice cardíaco após a sedação manteria a estabilidade hemodinâmica. Obteve-se o total de 23 pacientes. Em nosso estudo, a diminuição do índice cardíaco foi de 4,35% após a sedação, indicando que o tamanho da amostra tem poder para avaliar as alterações hemodinâmicas da sedação consciente, principalmente relacionadas à resistência vascular e débito cardíaco.

5.5 Aspectos éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG (Projeto CAAE- 20490413.0.00005149) (ANEXO A).

5.6 Pesquisa e normatização bibliográfica

A pesquisa bibliográfica foi realizada por meio de ferramentas de busca utilizando-se as seguintes palavras-chave: estenose mitral, anel mitral, ecocardiografia bidimensional, valvuloplastia mitral percutânea e preditores de desfecho. A base de dados utilizada na consulta foi o portal de literatura biomédica Publicações Médicas (PUBMED) disponível na internet. Os artigos incluídos como referências bibliográficas foram escolhidos em publicações indexadas no período de 1990 a julho de 2019. As palavras-chave usadas como ferramenta de busca foram: febre

reumática, valvoplastia mitral percutânea, anel mitral, anestesia, procedimentos percutâneos, desfechos.

6 RESULTADOS

6.1 Artigo 1 - Mitral valve area immediately after percutaneous mitral valvuloplasty: main determinants and impact on outcomes

Marta Eugênia Alcici ,MD^{1,2}; Lucas Lodi Junqueira ,MD,PHD²; Guilherme Rafael Sant'Anna Athayde ,MD^{1,2}; Igor Moreira Sales ,MD^{1,2}; Juliana Rodrigues Soares, MD²; Nayana Flamini Arantes ,MD^{1,2}; Rodrigo Tobias Giffoni, MD²; Frederico Vargas Botinha Macedo, Lucas Campos Barbosa e Silva, Thomás Diniz Moura, Larissa Natany , Timothy C Tan, MD, PhD³, Maria Carmo Pereira Nunes, MD, PHD^{1,2}.

Institutions

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.
2. Hospital das Clínicas da universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil
3. Department of Cardiology, Blacktown Hospital, Blacktown Road, Blacktown, NSW 2148.

Address for correspondence: Prof^a. Maria do Carmo Pereira Nunes

Department of Internal Medicine, School of Medicine of Federal University of Minas Gerais.

Av. Professor Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, CEP 30-130-100, Belo Horizonte, MG, Brazil.

E-mail: mcarmo@waymail.com.br

Abstract

Background: The increase in experience with percutaneous mitral valvoplasty (PMV) and better selection of patient have improved the immediate results with consequent reduction in procedure-related complications in the treatment of rheumatic mitral stenosis (MS). However a mitral valve area greater or equal to 1.5 cm² has been currently used to define successful PMV an effective procedure should provide a larger valve area, which results in hemodynamic improvement and favorable long-term clinical outcome. The study aim was to determine the periprocedural parameters that predict mitral valve area immediately after PMV, and the impact of valve area on long-term outcomes. **Methods:** Eighty one patients with severe MS undergoing PMV were enrolled. Echocardiography was used to determine mitral valve morphology, valve planimetry, mitral annular diameter and other conventional mitral stenosis assessment parameters. During the procedure was measured MV area by planimetry and the degree of mitral regurgitation (MR). At the end of the procedure, in addition to planimetry, the maximal mitral valve leaflet separation was obtained by measuring the maximal diastolic leaflet separation distance at the tips of the leaflets in parasternal long-axis. Long-term outcome was a composite of death, mitral valve intervention either percutaneous or surgical, new onset atrial fibrillation, or stroke. Follow-up data were obtained from clinic follow-up appointments on an outpatient basis or by contacting telephone. **RESULTS:** The mean age was 46 ± 12 years and 70% (86) were female. Thirty three were in NYHA functional class III or IV before the procedure. Atrial fibrillation was present in 36 patients. A median Wilkins echocardiographic score of 8 (range, 4 to 10). The mitral valve annular diameter was 38 mm, higher in the patients with atrial fibrillation compared with sinus rhythm (36.8 vs 39.5 mm, p=0.002, respectively). By multiple linear regression analysis, age, body mass index, echocardiographic score, mitral annulus diameter, maximal leaflet separation measure at the end of the procedure, and number of balloon inflation were the most important determinant of post procedural valve area. The number of balloon inflation was inversely associated with the achieved valve area. During a mean follow-up period of 13 months, an end-point was reached in 16 patients (20%). Ten patients underwent subsequent mitral valve intervention, 4 died, 1 stroke, and 1 with new onset of atrial fibrillation. Post procedural mitral valve area (adjusted hazard ratio [HR] 0.701; 95% CI 0.514- 0.995; p = 0.024) and the degree of mitral regurgitation after PMV (HR 2.840; 95% CI 1.447- 5.574; p = 0.002) were independent determinants of long-term events. **Conclusions:** The mitral valve area after the PMV is determined by a combination of factors including demographic and procedure-related parameters. The post procedural mitral valve area and mitral regurgitation may be predicted long-term adverse clinical outcomes.

INTRODUCTION

Rheumatic heart disease (RHD) remains a major public health issue in developing countries where it causes most of the cardiovascular morbidity and mortality in young patients¹⁻³. RHD is the leading cause of mitral stenosis (MS) worldwide, accounts for more than 10% of valvular heart diseases in Western countries^{4,5}.

Percutaneous mitral valvuloplasty (PMV) has become the treatment of choice for symptomatic MS^{6,7}. Increased experience with percutaneous intervention and better selection of patient have improved the immediate results with consequent reduction in procedure-related complications⁸. The procedural success, however, is based on two main phenomena that may require mitral surgery, which is insufficient valve opening and the occurrence of severe mitral regurgitation⁹.

A mitral valve area greater or equal to 1.5 cm² is the threshold that has been currently used to define successful PMV^{6,10-12}. However, this binary definition of procedural success is arbitrary, which should be differentiated from success of the overall therapy in terms of hemodynamic improvement and survival^{13,14}. As the indications of the procedure have expanded to include patients with less severe MS with MV area close to 1.5 cm², a minimal increase in valve area would be classified the PMV as successful⁷.

Additionally, event-free survival rates may be remarkably different even after achievement of successful PMV, according to the immediate post procedural valve area^{12,14,15}. Other investigators showed that larger valve areas are better predictors of event-free survival rates, particularly to normalize pulmonary arterial pressure overtime^{14,16}. Moreover, the immediate post-procedural mitral valve area is the most important predictor of restenosis, which is the main determinant of late outcome after successful PMV¹⁴. Therefore, an effective procedure should provide a larger valve area, which results in hemodynamic improvement and favorable long-term clinical outcome. In this context, echocardiography plays a crucial role during procedural decision-making process to ensure larger mitral valve area with progressive balloon inflations while preventing the development of significant mitral regurgitation⁸.

Therefore, the present study was designed to determine the periprocedural parameters that predict mitral valve area immediately after PMV, and the impact of valve area on long-term outcomes.

METHODS

Study Population

Patients who underwent PMV for clinically significant mitral stenosis between 2017 and 2019 were prospectively enrolled in the study. Patients with moderate or more mitral regurgitation (MR), having other significant valve lesions requiring surgical treatment, or presence of left atrial thrombus were excluded. Additionally, patients with significant comorbidities where the PMV procedure was performed as a palliative measure were also excluded.

The study was approved by the Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil, and all patients gave informed consent.

Echocardiographic examination

Comprehensive Doppler echocardiography was performed before and after PMV using commercially available equipment. Mitral valve morphology was evaluated using the score of Wilkins and colleagues¹⁷ by grading valve leaflet thickness, mobility, calcification and subvalvular thickening. Mitral valve area was measured by planimetry of the valve orifice and transmitral diastolic pressure gradients were measured in the apical four-chamber view. The mitral annular diameter was measured on the apical 4-chamber view during mid diastole. The presence and severity of mitral and tricuspid regurgitation were evaluated according to guideline¹⁸. The tricuspid regurgitant (TR) velocity was used to determine the systolic pulmonary artery pressure (SPAP).

Right ventricular (RV) function was assessed using the RV fractional area change (RVFAC)¹⁹, peak systolic velocity at the tricuspid annulus using tissue Doppler imaging²⁰, and the tricuspid annular plane systolic excursion at the RV free wall obtained from 2-dimensionally-guided M-mode recordings²¹. All results were based on the average of 3 measurements for patients in sinus rhythm and 5 measurements for patients in atrial fibrillation.

A transesophageal echocardiography (TEE) was done one day before the procedure to rule out the presence of left atrial and left atrial appendage thrombus.

During the procedure, after each dilatation, a periprocedural transthoracic echocardiogram was performed to assess MV area by planimetry and the degree of mitral regurgitation (MR) to determine if further dilatation was required. At the end of the procedure, in addition to planimetry, the maximal mitral valve leaflet separation was also measured. The maximal leaflet separation was obtained by measuring the maximal diastolic leaflet separation distance at the tips of the leaflets in parasternal long-axis²² (**Figure 1**).

2D and 3D echocardiogram images of mitral valve from a subset of 25 patients were randomly selected to assess the correlation between the two methods. Offline analysis of 3D TEE images were performed using the mitral valve navigation (MVN) tool of Philips Q-Lab version 12.1 software. Using MVN tool, three orthogonal imaging planes were displayed and subsequently manipulated to optimize visualization of the endocardium and mitral annulus. Four segmentation points were initially placed along the mitral annulus in an anterolateral (AL), posteromedial (PM), anterior (A), and posterior (P) location. Then, additional 2 points were placed over the tip of the anterior leaflet as well as the distal aortic annulus (Ao) (**Figure 2**). Then, the software automatically traces the rest of the mitral annulus as well as the mitral leaflets²³. We used the anterior to posterior diameter to test the correlation with 2D diameter.

Percutaneous mitral valvuloplasty

PMV was performed by anterograde transseptal approach using the Inoue balloon with stepwise inflation under echocardiographic guidance¹¹. Standard hemodynamic measurements of the left ventricular, left atrial, right ventricular and pulmonary artery pressures were recorded pre and immediately post the procedure.

For selection of an appropriate sized balloon, a simple balloon sizing method was determined based on the following formula: Balloon size (mm) = Height (cm)/10 +10

The initial inflated balloon diameter was 1 mm lower than the calculated.⁶

Measurement of B-type natriuretic peptide (BNP)

Samples of blood from the femoral vein were obtained in all patients during the procedure and repeated 24 hours after by peripheral venous puncture. The samples

for BNP analysis were placed in chilled tubes containing protease inhibitors and BNP levels were measured using standard radioimmunoassay.

Endpoint definition

Long-term outcome was a composite endpoint of death, mitral valve intervention either percutaneous or surgical, new onset of atrial fibrillation, or stroke. Follow-up data were obtained from clinic follow-up appointments on an outpatient basis. Additional information was also obtained by contacting family members or telephone interview of the patients.

Statistical Analysis

Categorical data were presented as numbers and percentages, continuous data were expressed as mean \pm standard deviation or median and interquartile range, depending on the pattern of distribution of each continuous variables. Variables pre and post PMV were compared using the paired Student's t-test (normal distribution) or the Wilcoxon paired test (non-normal distribution), as appropriate.

Linear regression models with univariable and multivariable analysis were performed to identify features that might predict the mitral valve area after balloon dilatation. Baseline and periprocedural variables that were clinically relevant or significantly associated with valve area in univariable analysis were included in the multiple linear regression. Initially, pre-specified relevant variables before the procedure associated with valve area were selected, including age, gender, height, body mass index, atrial fibrillation, mitral valve area pre PMV, echocardiographic score, mitral annulus diameter, maximal leaflet separation, and left atrial dimension. Subsequently, procedure-related variables were included, specifically balloon size, final balloon volume, and number of balloon inflations. Model fit was assessed by residual analysis.

Cox proportional hazards regression analyses were performed to identify independent predictors of long-term composite endpoint. Statistical analysis was performed using SPSS, version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

RESULTS

Characteristics of the study population

The study included 81 patients with severe mitral stenosis (valve area of $1.0 \pm 0.2 \text{ cm}^2$). The baseline characteristics of the study population are shown in Table 1. The mean age was 46 ± 12 years and 70 (86%) were female. Thirty three were in NYHA functional class III or IV before the procedure. On electrocardiography (ECG) recordings atrial fibrillation was present in 36 (44%) patients.

The mitral valve morphology was suitable for PMV in the majority of the patients, with a median Wilkins echocardiographic score of 8 (range, 4 to 10). The mitral valve annular diameter was 38 mm, higher in the patients with atrial fibrillation compared with sinus rhythm (36.8 vs 39.5 mm, $p=0.002$, respectively). Moderate mitral regurgitation was observed in 8 (10%) patients before the procedure.

Table 2 displays the echocardiographic and hemodynamic parameters before and after PMV. The procedure resulted in a significant decrease in mitral gradient with a significant increase in mitral valve area. Significant mitral regurgitation occurred in 6 patients (6.2%), one of them required emergency surgery for mitral valve replacement. Other complications were pericardial effusion but without cardiac tamponade in one patient, and stroke in another patient.

Determinants of post procedure mitral valve area

Factors associated with mitral valve area at the end of the procedure are shown in Table 3. The clinical variables including age and the presence of atrial fibrillation were predictors of post procedural mitral valve area. Regarding the echocardiographic parameters assessed either pre or during the procedure, the echocardiographic score, left atrial diameter, the severity of the tricuspid regurgitation and maximal leaflet separation were associated with valve area after PMV. Body mass index or height was not correlated with the increase of mitral valve area with PMV. Regarding periprocedural variables, balloon size and the number of balloon inflation were also associated with valve area at the end of the procedure.

By multiple linear regression analysis, age, body mass index, echocardiographic score, mitral annulus diameter, maximal leaflet separation measure at the end of the procedure, and number of balloon inflation were the most important determinant of post procedural valve area (Table 4). Interestingly, the number of balloon inflation was inversely associated with the achieved valve area. Mitral valve area increased from 1.04 ± 0.3 to $1.83 \pm 0.3 \text{ cm}^2$ in the 21 patients in

whom PMV was performed with a single balloon dilatation. In contrast, mitral valve increased from 0.98 ± 0.2 to 1.63 ± 0.2 cm² in the 60 patients in whom PMV was performed using two or more balloon dilatations (Figure 3).

Short-term outcomes

During a mean follow-up period of 13 months (range, 1 day to 36 months), an end-point was reached in 16 patients (20%). Ten patients underwent subsequent mitral valve intervention, 4 died, 1 stroke, and 1 with new onset of atrial fibrillation. Post procedural mitral valve area (adjusted hazard ratio [HR] 0.701; 95% CI 0.514-0.995; $p = 0.024$) and the degree of mitral regurgitation after PMV (HR 2.840; 95% CI 1.447- 5.574; $p = 0.002$) were independent determinants of long-term events.

In 25 randomly selected patients in whom mitral valve annular diameter was also measured by 3D TEE before the procedure, the 2D- and 3D-derived values for mitral valve annular diameter showed strong correlation ($r=0.82$) (Figure 3).

DISCUSSION

The good immediate results after PMV are dependent on a number of factors including clinical and echocardiographic characteristics, mitral valve morphology, interventional management strategies, and operator expertise^{6,8,24}. Immediate post-PMV valve area is a marker of procedural adequacy and the most important predictor of long-term outcomes²⁵.

The present study examined several features including procedure-related parameters to identify the main determinants of mitral valve area after PMV. The results showed that age, body mass index, the echocardiographic score, and mitral annular diameter were independent predictors of the increase of mitral valve area with PMV. The maximal mitral valve leaflet separation, assessed during the procedure, was the main determinant of post procedural valve area, whereas the number of balloon inflation was inversely associated with valve area at the end of the procedure. Additionally, our study confirmed that valve area and mitral regurgitation after PMV were predictors of adverse clinical outcomes.

Interventional management strategies are fundamental to achieve a good outcome of PMV⁸. While severe mitral regurgitation is not related closely to patient characteristics or technical expertise, post-procedure valve opening is mainly determined by mitral valve morphology^{10,26}. A significant inverse relationship was

found between the echocardiographic score and post-procedure valve area^{17,27}. However, large valve area could be obtained in most patients with relatively high echocardiographic score²⁴. As the indications of the PMV have been increasing to include patients with unfavorable valve anatomy, the optimal technical performance with accurate echo-guidance is mandatory to achieve good results in these patients. At the end of each balloon dilatation, echocardiography should evaluate the risk–benefit of an additional inflation with larger volumes, which is based on mitral valve area.

The reference measurement for mitral valve area to guide intervention is 2D echocardiography planimetry²⁸. However, planimetry may not be feasible, especially during the procedure, when the patient is in the horizontal supine position with a poor acoustic window²⁹. Careful scanning from the apex to the base of the left ventricular is required to ensure that the area is measured at the leaflet tips. In the present study, we measured the maxima leaflet separation to predict the final valve area by planimetry. It is a semiquantitative method for the assessment of mitral stenosis severity with a good correlation with planimetry²², technically easy to obtain which could be especially useful during PMV^{22,30-32}. Although this parameter cannot be considered as a surrogate for the valve area, the present study supports its use as a complementary tool for the decision-making assistance during the procedure.

The basic interventional techniques of PMV have not changed dramatically within the last 2 decades. The stepwise dilation with gradual increase of balloon size on sequential inflations guided by echocardiography may account for optimal technical performance with low procedure-related complications. The balloon size is chosen according to the patient's height. However, the relationship of one's height to the diameter of the mitral valve orifice is not necessarily linear³³. Moreover, annular calcification will affect the size of the mitral valve orifice regardless of the patient's physical constitution.

In our study, mitral annular diameter measured by 2D echocardiography was associated with the increase in mitral valve area after PMV. Additionally, in order to validate this 2D measure of the mitral annulus, 2D and 3D echocardiogram images from 25 patients showed a strong correlation between 2D and the 3D techniques. This finding opens perspectives to include other parameters for selecting balloon size.

The impact of mitral valve after PMV on long-term outcomes has widely reported, which is consistent with our results. Immediate post-PMV mitral valve area is the most important predictor of restenosis and major clinical events. Indeed, the prediction of long-term prognosis is primarily influenced by the immediate procedural outcome, the residual hemodynamic consequences of the MS, and the age of the population^{12,25,27,34-36}.

Study limitation

It is important to underline that the results have been achieved in an experienced centre with high level of expertise in a contemporary series of selected mitral stenosis patients, which might not be reproduced elsewhere.

CONCLUSIONS

In patients with significant mitral stenosis undergoing PMV, the mitral valve area after the procedure is determined by a combination of factors including demographic and procedure-related parameters. Long-term adverse clinical outcomes may be predicted by post procedural mitral valve area and mitral regurgitation.

REFERENCES

1. Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, Karthikeyan G, Beaton A, Bukhman G, Forouzanfar MH, Longenecker CT, Mayosi BM, Mensah GA, Nascimento BR, Ribeiro ALP, Sable CA, Steer AC, Naghavi M, Mokdad AH, Murray CJL, Vos T, Carapetis JR, Roth GA. Global, regional, and national burden of rheumatic heart disease, 1990-2015. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377:713-722.
2. Carapetis JR, Beaton A, Cunningham MW, Guilherme L, Karthikeyan G, Mayosi BM, Sable C, Steer A, Wilson N, Wyber R, Zuhlke L. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Nature Reviews. Disease Primers*. 2016;2:15084.
3. Watkins DA, Beaton AZ, Carapetis JR, Karthikeyan G, Mayosi BM, Wyber R, Yacoub MH, Zuhlke LJ. Rheumatic heart disease worldwide: Jacc scientific expert panel. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72:1397-1416.
4. Iung B. Mitral stenosis still a concern in heart valve diseases. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2008;101:597-599.

5. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde J-L, Vermeer F, Boersma E. A prospective survey of patients with valvular heart disease in europe: The euro heart survey on valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2003;24:1231-1243.
6. Nunes MC, Nascimento BR, Lodi-Junqueira L, Tan TC, Athayde GR, Hung J. Update on percutaneous mitral commissurotomy. *Heart*. 2016;102:500-507.
7. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM, 3rd, Thomas JD, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Creager MA, Curtis LH, DeMets D, Guyton RA, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Stevenson WG, Yancy CW, American College of C, American College of Cardiology/American Heart A, American Heart A. 2014 aha/acc guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014;148:e1-e132.
8. Maisano F. Expanding the indications for percutaneous mitral commmissurotomy in rheumatic mitral stenosis: Look carefully at the commissures, and proceed cautiously and skilfully. *European Heart Journal*. 2014;35:1575-1577.
9. Marijon E, Iung B, Mocumbi AO, Kamblock J, Thanh CV, Gamra H, Esteves C, Palacios IF, Vahanian A. What are the differences in presentation of candidates for percutaneous mitral commissurotomy across the world and do they influence the results of the procedure? *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2008;101:611-617.
10. Nunes MC, Tan TC, Elmariah S, do Lago R, Margey R, Cruz-Gonzalez I, Zheng H, Handschumacher MD, Inglessis I, Palacios IF, Weyman AE, Hung J. 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;129:886-895.
11. Palacios I, Block PC, Brandi S, Blanco P, Casal H, Pulido JI, Munoz S, D'Empaire G, Ortega MA, Jacobs M, et al. Percutaneous balloon valvotomy for patients with severe mitral stenosis. *Circulation*. 1987;75:778-784.
12. Palacios IF, Sanchez PL, Harrell LC, Weyman AE, Block PC. Which patients benefit from percutaneous mitral balloon valvuloplasty? Prevalvuloplasty and

- postvalvuloplasty variables that predict long-term outcome. *Circulation*. 2002;105:1465-1471.
13. Nunes MCP, Tan TC, Elmariah S, Lodi-Junqueira L, Nascimento BR, do Lago R, Padilha da Silva JL, Reis RCP, Zeng X, Palacios IF, Hung J, Levine RA. Net atrioventricular compliance is an independent predictor of cardiovascular death in mitral stenosis. *Heart*. 2017;103:1891-1898.
 14. Song JK, Song JM, Kang DH, Yun SC, Park DW, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Hong MK, Kim JJ, Park SW, Park SJ. Restenosis and adverse clinical events after successful percutaneous mitral valvuloplasty: Immediate post-procedural mitral valve area as an important prognosticator. *European Heart Journal*. 2009;30:1254-1262.
 15. Pavlides GS, Nahhas GT, London J, Gangadharan C, Troszak E, Barth-Jones D, Puchrowicz-Ochocki S, O'Neill WW. Predictors of long-term event-free survival after percutaneous balloon mitral valvuloplasty. *The American Journal of Cardiology*. 1997;79:1370-1374.
 16. Fawzy ME, Mimish L, Sivanandam V, Lingamanaicker J, Patel A, Khan B, Duran CM. Immediate and long-term effect of mitral balloon valvotomy on severe pulmonary hypertension in patients with mitral stenosis. *American Heart Journal*. 1996;131:89-93.
 17. Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM, Block PC, Palacios IF. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: An analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. *British Heart Journal*. 1988;60:299-308.
 18. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the american society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2015;16:233-270.
 19. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, Seward SB. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. 1996;9:838-847.

20. Meluzin J, Spinarova L, Bakala J, Toman J, Krejci J, Hude P, Kara T, Soucek M. Pulsed doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion; a new, rapid, and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. *European Heart Journal*. 2001;22:340-348.
21. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ. Recommendations for chamber quantification: A report from the american society of echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the european association of echocardiography, a branch of the european society of cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2005;18:1440-1463.
22. Holmin C, Messika-Zeitoun D, Mezalek AT, Brochet E, Himbert D, lung B, Vahanian A. Mitral leaflet separation index: A new method for the evaluation of the severity of mitral stenosis? Usefulness before and after percutaneous mitral commissurotomy. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. 2007;20:1119-1124.
23. Mahmoud Elsayed HM, Hassan M, Nagy M, Amin A, Elguindy A, Wagdy K, Yacoub M. A novel method to measure mitral valve area in patients with rheumatic mitral stenosis using three-dimensional transesophageal echocardiography: Feasibility and validation. *Echocardiography*. 2018;35:368-374.
24. Fawzy ME. Mitral balloon valvuloplasty. *J Saudi Heart Assoc*. 2010;22:125-132.
25. Bouleti C, lung B, Laouenan C, Himbert D, Brochet E, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Garbarz E, Cormier B, Michel PL, Mentre F, Vahanian A. Late results of percutaneous mitral commissurotomy up to 20 years: Development and validation of a risk score predicting late functional results from a series of 912 patients. *Circulation*. 2012;125:2119-2127.
26. Bouleti C, lung B, Himbert D, Messika-Zeitoun D, Brochet E, Garbarz E, Cormier B, Vahanian A. Relationship between valve calcification and long-term results of percutaneous mitral commissurotomy for rheumatic mitral stenosis. *Circulation. Cardiovascular interventions*. 2014;7:381-389.
27. Fawzy ME, Hegazy H, Shoukri M, El Shaer F, EIDali A, Al-Amri M. Long-term clinical and echocardiographic results after successful mitral balloon valvotomy

- and predictors of long-term outcome. *European Heart Journal*. 2005;26:1647-1652.
28. Palacios IF. What is the gold standard to measure mitral valve area postmitral balloon valvuloplasty? *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1994;33:315-316.
29. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Munoz D, Rosenhek R, Sjogren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL, Group ESCSD. 2017 esc/eacts guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2017;38:2739-2791.
30. Bigdelu L, Poorzand H, Azari A, Jarahi L, Ghaderi F, Fazlinejad A, Alimi H, Rohani A, Manavifar N. Mitral leaflet separation to evaluate the severity of mitral stenosis: Validation of the index by transesophageal three-dimensional echocardiography. *Echocardiography*. 2018;35:361-367.
31. Vimal Raj BS, George P, Jose VJ. Mitral leaflet separation index-a simple novel index to assess the severity of mitral stenosis. *Indian Heart J*. 2008;60:563-566.
32. Thomas JK, Anoop TM, Sebastian GB, George K, George R. Mitral leaflet separation index in assessing the severity of mitral stenosis. *ISRN Cardiol*. 2011;2011:768097
33. Nobuyoshi M, Arita T, Shirai S, Hamasaki N, Yokoi H, Iwabuchi M, Yasumoto H, Nosaka H. Percutaneous balloon mitral valvuloplasty: A review. *Circulation*. 2009;119:e211-219.
34. Iung B, Garbarz E, Michaud P, Helou S, Farah B, Berdah P, Michel PL, Cormier B, Vahanian A. Late results of percutaneous mitral commissurotomy in a series of 1024 patients. Analysis of late clinical deterioration: Frequency, anatomic findings, and predictive factors. *Circulation*. 1999;99:3272-3278.
35. Jneid H, Cruz-Gonzalez I, Sanchez-Ledesma M, Maree AO, Cubeddu RJ, Leon ML, Rengifo-Moreno P, Otero JP, Inglessis I, Sanchez PL, Palacios IF. Impact of pre- and postprocedural mitral regurgitation on outcomes after percutaneous mitral valvuloplasty for mitral stenosis. *The American Journal of Cardiology*. 2009;104:1122-1127.
36. Hernandez R, Banuelos C, Alfonso F, Goicolea J, Fernandez-Ortiz A, Escaned J, Azcona L, Almeria C, Macaya C. Long-term clinical and echocardiographic follow-up after percutaneous mitral valvuloplasty with the inoue balloon. *Circulation*. 1999;99:1580-1586.

TABLES

Table 1: Baseline Characteristics of the Study Population

Variables*		Value
Age (years)		46.2 ± 11.9
Female gender (%)		70 (86)
Weight (kg)		66.9 ± 15.6
Height (cm)		158.4 ± 7.5
Body surface area (m ²)		1.7 ± 0.2
Body mass index (kg/m ²)		26.7 ± 6.0
NYHA functional class	I/II	48 (59)
	III/IV	33 (41)
Right-sided heart failure		16 (20)
Atrial fibrillation (n/%)		36 (44)
Previous valvuloplasty†		21 (26)
Ischemic cerebrovascular events‡		10 (12)
Penicillin benzathine use		25 (31)
Anticoagulation therapy		31 (38)
Heart rate (bpm)		73.1 ± 17.6
Systolic blood pressure (mmHg)		118.7 ± 15.4
Diastolic blood pressure (mmHg)		73.8 ± 12.2
Oxygen saturation (SaO ₂)		96.4 ± 1.6
Echocardiographic parameters		
Mitral valve area (cm ²)		1.0 ± 0.2
Left ventricular ejection fraction (%)		57.7 ± 8.4
Left atrial dimension (mm)		50.7 ± 6.7
Left atrial volume index (mL/m ²)		64.5 ± 21.9
Right ventricular dysfunction		30 (37)
Peak systolic velocity at the tricuspid annulus (cm/s)		9.9 ± 1.8
Tricuspid annular motion (mm)		17.2 ± 3.6
Right ventricular fractional area change (%)		44.9 ± 11.0
Pulmonary artery systolic pressure (mmHg)		47.1 ± 20.1
Echocardiographic score		7.9 ± 1.3
Mitral valve annulus (mm)		38.2 ± 4.2
Moderate mitral regurgitation (n/%)		8 (10)
Moderate or severe tricuspid regurgitation (n/%)		12 (15)

*Data are expressed as the mean value ± SD or absolute numbers (percentage)

† Surgical commissurotomy or percutaneous valvuloplasty.

‡ Stroke or transient ischemic attack at baseline.

Table 2. Echocardiographic and hemodynamic data of the overall population pre and post percutaneous mitral valvuloplasty

Variables*	Pre	Post	P value
Echocardiographic data			
Left atrial volume index (mL/m ²)	64.4 ± 21.8	61.3 ± 21.8	0.020
Mitral peak gradient (mmHg)	19.8 ± 7.0	11.9 ± 4.2	<0.001
Mitral mean gradient (mmHg)	11.4 ± 4.8	5.5 ± 2.2	<0.001
Mitral valve area (cm ²)	1.0 ± 0.2	1.7 ± 0.3	<0.001
Hemodynamic data			
Left atrial pressure (mmHg)	21.4 ± 7.6	17.7 ± 7.2	<0.001
Systolic PAP (mmHg)	53.8 ± 19.8	46.0 ± 17.8	<0.001
Mean PAP (mmHg)	32.8 ± 11.7	28.1 ± 10.8	<0.001
Diastolic PAP (mmHg)	21.9 ± 9.1	18.6 ± 7.5	<0.001
PVR index (wood unit)	3.9 [2.8/7.9]	4.0 [2.1/5.9]	0.010
Cardiac index (L/min/m ²)	2.1 [1.8/2.6]	2.3 [1.9/2.6]	0.013
Natriuretic peptide			
BNP (pg/ml)	172 [103-347]	105 [59-210]	<0.001

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

Table 3: Univariable regression analysis of the individual parameters associated with mitral valve area at the end of the procedure in overall patient population undergoing percutaneous mitral valvuloplasty

Variável	B-coeficiente	R ²	P value
Age (years)	-0.009	0.149	<0.001
Female gender	-0.143	0.033	0.102
Body mass index (kg/m ²)	0.005	0.014	0.295
Atrial fibrillation	-0.136	0.061	0.020
Height (cm)	0.005	0.018	0.227
Mitral valve area (cm ²) pre PMV	0.240	0.042	0.066
Echocardiographic score	-0.068	0.101	0.004
Mitral annulus diameter (mm)	-0.013	0.038	0.084
Maximal leaflet separation (mm)	0.716	0.331	<0.001
Left atrial diameter (mm)	0.086	-0.011	0.008
Right atrial area (cm ²)	-0.012	0.068	0.023
Systolic PAP (mmHg)	-0.003	0.051	0.048
Tricuspid regurgitation severity	-0.132	0.082	0.011
Final balloon size (mm)	-0.041	0.045	0.059
Number of balloon inflation	-0.066	0.133	0.001

Table 4: Multivariable linear regression analysis of factors associated with mitral valve area final at the end of the procedure

Variável	Unstandardized Coefficient (B)*	Standardized Coefficient (β)†	t Statistic	P value
Age (years)	-0.005	-0.241	-2.664	0.010
Body mass index (kg/m ²)	0.008	0.220	2.528	0.014
Echocardiographic score	-0.037	-0.188	-2.066	0.031
Mitral annulus diameter (mm)	-0.013	-0.215	-2.428	0.018
Maximal leaflet separation (mm)	0.536	0.425	4.782	<0.001
Number of balloon inflation	-0.033	-0.170	-2.374	0.021

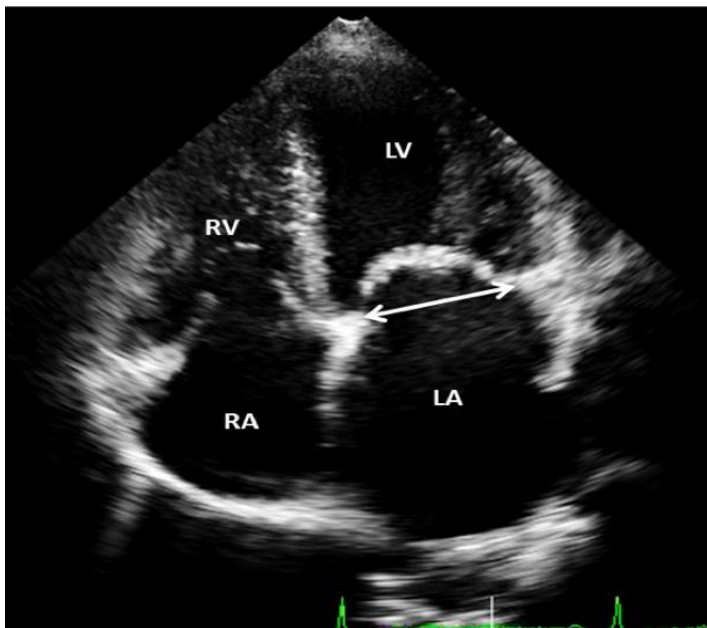
Dependent variable: final mitral valve area (cm²). The R² value for the final multivariable model was 0.53.

* B: slope of the regression line for each variable and mitral valve area, expressed per unit of each variable.

† β: standardized slope in the same units of measure.

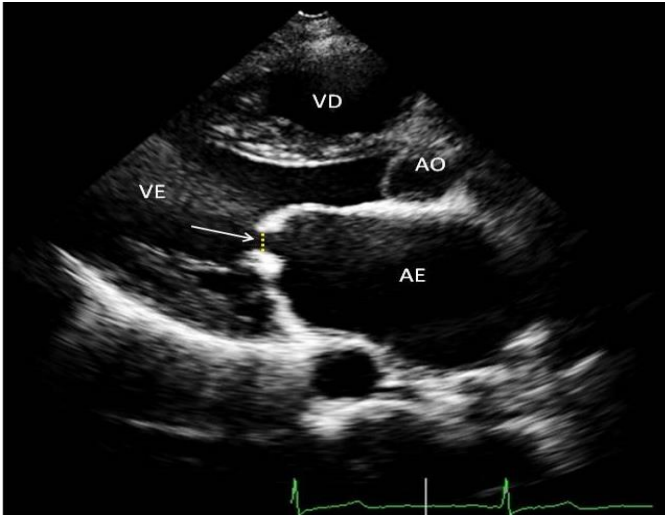
Figure legends

Figure 1: Mitral annular diameter measurement by 2D echocardiography



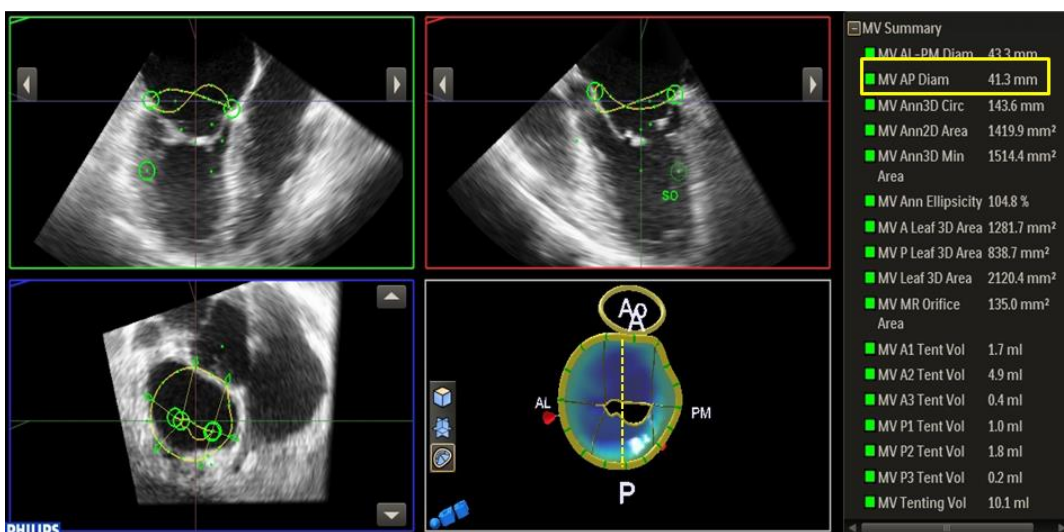
The mitral annular diameter was measured on the apical 4-chamber view during mid-diastole

Figure 2: Measurements of the maximal leaflet separation. The measure is obtained by the maximal diastolic leaflet separation distance at the tips of the leaflets in parasternal long-axis view.



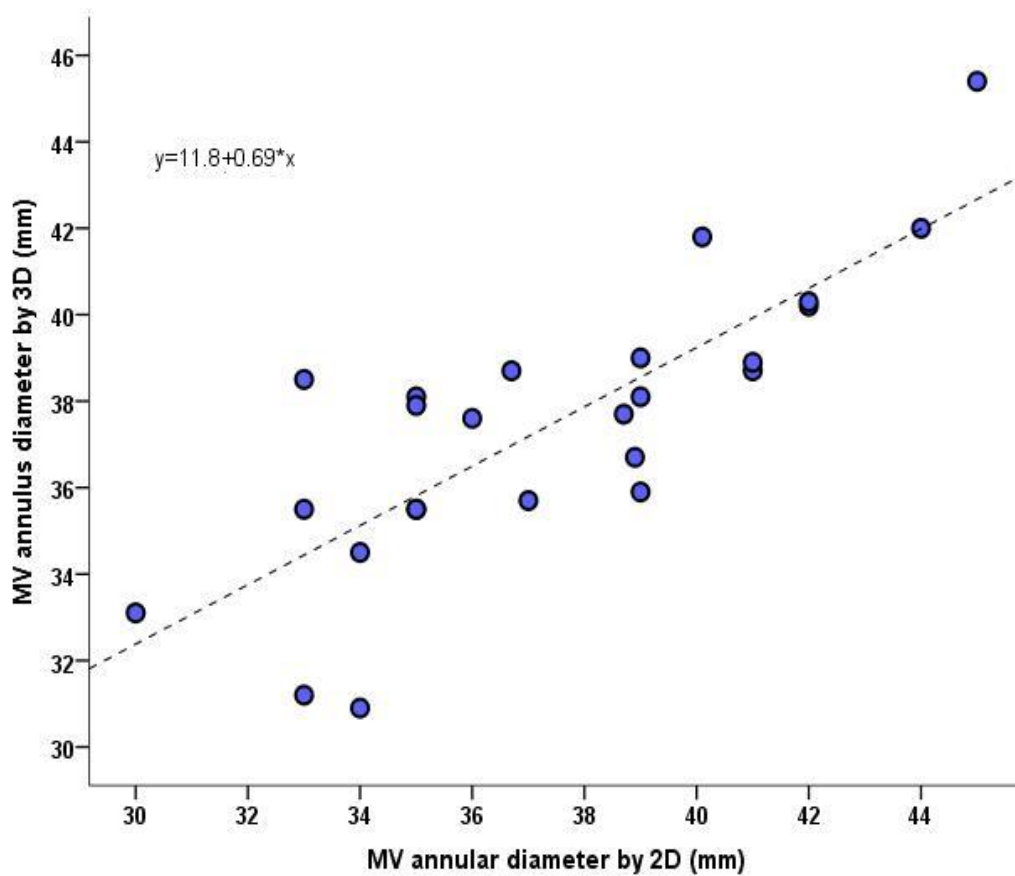
The measure is obtained by the maximal diastolic leaflet separation distance at tips of leaflets in paraesternal long-axis view

Figure 3: Mitral annulus measurement by Q-Lab



Offline analysis of 3D TEE images were performed using the mitral valve navigation (MVN) tool of Philips Q-Lab version 12.1 software. Using MVN tool, three orthogonal imaging planes were displayed and subsequently manipulated to optimize visualization of the endocardium and mitral annulus.

Figure 4: A: 2D and 3D echocardiogram images from 25 consecutive patients to compare to mitral annular diameter measured from 3D images. The 2D calculated mitral valve annulus correlated strongly with the annulus measured by 3D in diastole ($r=0.82$).



6.2 Artigo 2 – The importance of conscious sedation for life saving valve procedures in patients with rheumatic heart disease from low - to middle-income countries

ORIGINAL RESEARCH

gSCIENCE

The Importance of Conscious Sedation for Life-Saving Valve Procedures in Patients With Rheumatic Heart Disease From Low- to Middle-Income Countries



Marta Eugenia Alcici*, Lucas Lodi-Junqueira*, Guilherme Rafael Sant'Anna Athayde*, Juliana Rodrigues Soares*, Diogo Antônio Gomes Tiago*, Priscila Lima Tavares*, Gabriel Prado Saad*, Igor Ferreira de Sales*, Emmy Okello†, Joselyn Rwebembera‡, William A. M. Esteves*, Maria Carmo P. Nunes*

Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil; and Kampala, Uganda

ABSTRACT

Background: Severe valve disease, which requires intervention, remains strongly associated with mortality in patients with rheumatic heart disease. Percutaneous mitral commissurotomy (PMC) is the procedure of choice for the treatment of patients with isolated or predominantly rheumatic mitral stenosis. This procedure has been performed under sedation to avoid the potential effects of general anesthesia on intracardiac pressure measurements. However, there are limited data on sedation during PMC, especially using easily available medications in low- and middle-income countries.

Objectives: This study was designed to evaluate the efficacy and hemodynamic effects of conscious sedation during PMC in patients with significant mitral stenosis.

Methods: This study prospectively enrolled 23 patients who underwent PMC with the Inoue balloon technique for hemodynamically significant mitral stenosis. For conscious sedation, midazolam 2.5 µg/kg and fentanyl 1 µg/kg were administered, and 5 min after the infusion, the level of sedation was evaluated by Ramsay sedation scale. A range of invasive hemodynamic measurements, including cardiac output and pulmonary artery pressures, were recorded before and immediately after sedation.

Results: The mean age was 44.9 ± 10.8 years, and 19 patients (83%) were women. After sedation, the majority of patients were in categories 2 and 3 of the Ramsay sedation scale (cooperative, orientated, tranquil, and responding to commands). Oxygen saturation dropped from an average of 98.5% to 96.0% without supplementary oxygen. Left ventricular systolic pressure and central aortic pressures decreased after sedation. However, none of the other parameters changed significantly after sedation, including pulmonary artery pressures, pulmonary vascular resistance, and cardiac index.

Conclusions: This simple model of conscious sedation was able to promote anxiolysis, analgesia, and comfort for the procedure without serious hemodynamic effects, which can be a reasonable choice in developing countries.

Rheumatic heart disease (RHD) continues to be a serious public health problem throughout the world, especially in low- and middle-income countries, where it accounts for over a million premature deaths annually [1,2]. Percutaneous mitral commissurotomy (PMC) is the procedure of choice for the treatment of patients with severe rheumatic mitral stenosis (MS) with excellent results [3]. However, most patients with severe MS have limited access to percutaneous valve intervention [1,4]. A previous study showed that the use of percutaneous and surgical interventions was extremely low in low- and middle-income countries

compared with upper-middle-income countries [1]. These disparities in the use of effective invasive interventions probably reflect differences in access to health care between countries and the cost of the procedures [5]. Therefore, strategies to provide high-quality care with affordable costs are essential to managing patients with RHD.

Percutaneous valve intervention has been performed under sedation to minimize patient discomfort induced by the prolonged invasive intervention and to avoid the potential effects of general anesthesia on intracardiac pressure measurements [3]. Although small doses may have less

The authors report no relationships that could be construed as a conflict of interest.

This study was partly supported by grants from the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

From the *Hospital das Clínicas, School of Medicine, Hospital das Clínicas of the Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil; and the †Uganda Heart Institute, Mulago Hospital Complex, Kampala, Uganda. Correspondence: M. C. P. Nunes (mcarmo@waymail.com.br).

GLOBAL HEART
© 2019 World Heart Federation (Geneva). Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.
VOL 14, NO. 3, 2019
ISSN 2211-8160/536.00.
<https://doi.org/10.1016/j.jghert.2019.07.003>

effect on hemodynamic parameters, in patients who have MS with severe pulmonary hypertension, the effect of sedation can be different. There are limited data on sedation during PMC, especially concerning sedation's impact on hemodynamic parameters in the setting of severe rheumatic MS in developing countries [6]. The choice of anesthesia technique varies according to the experience of each service, and general anesthesia or sedation may be performed [7]. Sedation techniques have evolved over the past decades resulting in more effective and titratable strategies [8]. It is important to know the hemodynamic consequences of the drugs used in daily practice in the developing world.

Midazolam and fentanyl combination has been routinely used for intravenous sedation in several procedures and both drugs are easily available in low- and middle-income countries [6,9–11]. Some studies have demonstrated the efficacy and safety of the use of remifentanyl associated with hypnotic agents such as midazolam or propofol and the use of dexmedetomidine as the sole agent in conscious sedation. However, such medications may not be available in some health centers in developing countries, especially because of the cost of the medication.

Conscious sedation allows early diagnosis of cerebral embolism, which is a major complication of PMC [8]. Moreover, in patients with severe pulmonary hypertension, rapid anesthetic recovery is recommended to prevent respiratory system depression and cardiovascular complications [12,13].

This study was therefore designed to evaluate the efficacy and hemodynamic effects of conscious sedation during PMC in patients with significant rheumatic MS.

METHODS

Study population

The study prospectively enrolled consecutive patients who underwent PMC with the Inoue balloon technique for severe MS between October 1, 2014, and August 31, 2015. Patients were referred for PMC based on a combination of functional limitation, severity of valve obstruction, and pulmonary hypertension either at rest or during exercise [14,15]. The main indications for the procedure were significant MS and New York Heart Association functional class III/IV or class II despite treatment with diuretic agents and beta-blockers. Functional status was evaluated using the New York Heart Association classification [15].

Patients with significant aortic valve lesions (moderate or severe), pregnancy, or respiratory diseases at the time of assessment for PMC were excluded. The study protocol was approved by the Ethics and Research Committee of Federal University of Minas Gerais, and informed consent was obtained from each patient.

Echocardiographic evaluation

A standard echocardiogram was performed prior to and within 24 h after PMC using commercially available

equipment (iE33, Philips Medical Systems, Andover, Massachusetts). The measurements were obtained according to the American Society of Echocardiography [16].

Mitral valve area was measured by direct planimetry of the valve orifice in the parasternal short-axis view, and valve morphology was evaluated assessing leaflets and commissures. Peak and mean transmitral diastolic pressure gradients were measured using continuous-wave Doppler across the mitral valve in the apical 4-chamber view. The presence and severity of mitral regurgitation was evaluated as recommended [16]. The continuous-wave Doppler tricuspid regurgitant velocity was used to determine systolic pulmonary artery pressure using the simplified Bernoulli equation. Global right ventricular function was quantitatively assessed using the right ventricular myocardial performance index, peak systolic velocity at the tricuspid lateral annulus using tissue Doppler imaging, and the tricuspid annular plane systolic excursion at the right ventricular free wall obtained from 2-dimensionally guided M-mode recordings. Left atrial volume was assessed by the biplane area-length method from apical 2- and 4-chamber views. All results were based on the average of 3 measurements for patients in sinus rhythm and 5 measurements for patients in atrial fibrillation.

Percutaneous mitral commissurotomy

Standard hemodynamic measurements of the left ventricle, left atrium, right ventricle, and pulmonary artery pressures were recorded before and immediately after sedation. Cardiac output was determined by the Fick method. Pulmonary vascular resistance was calculated using the following formula:

$$PVR = (mPAP - \text{mean PCWP})/CO$$

PVR is pulmonary vascular resistance; mPAP is mean pulmonary artery pressure; PCWP is pulmonary capillary wedge pressure; and CO is cardiac output. PMC was performed using an antegrade trans-septal approach and the Inoue technique. After each balloon dilation, a periprocedural transthoracic echocardiogram was performed to assess mitral valve orifice area by planimetry and the degree of mitral regurgitation to determine whether further dilation was required [3].

Local anesthesia and conscious sedation

The patients received a venous puncture with a 20-G catheter and were monitored with pulse oximetry, noninvasive blood pressure monitoring, and cardioscopy. We infiltrated 5 to 10 ml of 2% lidocaine without epinephrine in each groin before right femoral vein and left femoral artery punctures. For conscious sedation we administered midazolam 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ and fentanyl 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, followed by 20 ml of saline flush, only 1 bolus of the medications was used. Data were collected before and after sedation and no subsequent boluses were administered. Two patients required supplementation with propofol boluses and were excluded from the study. Further saline infusion therapy

was maintained at a speed of 20 drops/min. In obese patients, the doses were calculated by ideal body weight.

We chose the Ramsay score because it is the most used, is easily applied at the bedside, and has sufficient sensitivity and specificity to be considered a reference standard among existing sedation scores.

Considering the beginning of action of the drugs used, 5 min after the infusion, the level of sedation was evaluated by Ramsay sedation scale, as follows: 1 = anxious or restless or both; 2 = cooperative, orientated, and tranquil; 3 = responding to commands; 4 = brisk response to stimulus; 5 = sluggish response to stimulus; 6 = no response to stimulus.

We avoid the use of vasopressor drugs as well as infusion of large volumes of fluids that may interfere with the calculation of the cardiac output by the formula of Fick. The patients received 300 to 400 ml of fluids considering injected saline and contrast. The procedures lasted on average of 2 to 3 h, and the patients did not have hemodynamic changes that required vasopressors.

Desaturation (oxygen saturation <90%) or respiratory rate <10 breaths/min was treated with verbal stimuli, jaw extension, and, if necessary, with supplemental oxygen (1 to 3 l/min).

Statistical analysis

The sample size was calculated considering that a reduction of up 5% in the cardiac index after sedation would maintain hemodynamic stability. In our study, the decrease in cardiac index was 4.35% after sedation, indicating that this sample size has power to evaluate the hemodynamic changes of conscious sedation, especially related to vascular resistance and cardiac output.

Qualitative variables were analyzed by descriptive statistics. Frequency distributions were compiled and calculated using the mean \pm SD of continuous variables or median (interquartile range) as appropriate. The statistical test to be used (parametric or nonparametric) in assessing variables came after analysis of the variables of normal distribution using the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests.

Hemodynamic variables before and after sedation were compared using Student's paired *t*-test or the Wilcoxon test as appropriate. All statistical analysis was performed using SPSS version 20.0 (IBM, Armonk, New York).

RESULTS

Baseline clinical characteristics

A total of 25 patients who underwent PMC were initially were initially enrolled. However, 2 patients who required supplementation with propofol boluses during the procedure were excluded, leaving 23 patients for the final analysis. The mean age was 44.9 ± 10.8 years, and 19 patients (83%) were women. The majority of the patients (78%) were in New York Heart Association functional

classes II and III. Baseline clinical characteristics of the study population are summarized in Table 1.

Diuretics and beta-blockers were the most frequently used medications (78%). Sixteen patients (70%) were on warfarin due to previous embolic events or atrial fibrillation. Patients presented with severe MS with mean mitral valve area of 0.97 cm^2 , mean transvalvular gradient of 12.5 mm Hg, and mean systolic pulmonary artery pressure of 54 mm Hg. Although the majority of the patients were in sinus rhythm, left atrial dimensions were severely increased with mean left atrial volume index of 58 ml/m^2 .

TABLE 1. Baseline characteristics of the study population

Variables	Patients
Clinical data	
Age, yrs	44.9 ± 10.8
Female	19 (83)
Body surface area, m^2	1.67 ± 0.2
Body mass index, kg/m^2	25.9 ± 6.7
NYHA functional class	
II	7 (30)
III	11 (48)
IV	5 (22)
Atrial fibrillation	5 (22)
Heart rate, beats/min	76.9 ± 11.8
Systolic/diastolic blood pressures, mm Hg	$115.4 \pm 10.2/77.8 \pm 9.3$
Medications	
Diuretics	17 (74)
Beta-blockers	18 (78)
Anticoagulants	16 (70)
Echocardiographic parameters	
Left ventricular ejection fraction, %	61.5 ± 8.4
Left atrial diameter, mm	49.3 ± 5.1
Left atrial volume index, ml/m^2	58.3 ± 13.5
Mitral valve area by planimetry, cm^2	0.97 ± 0.2
Transvalvular mitral peak gradient, mm Hg	20.1 ± 6.7
Transvalvular mitral mean gradient, mm Hg	12.5 ± 5.4
Pulmonary artery systolic pressure, mm Hg	54.4 ± 22.1
Peak systolic velocity at the tricuspid annulus, cm/s	9.5 ± 2.0
Tricuspid annular motion, mm	16.2 ± 4.7
Right ventricular myocardial performance index	0.47 ± 0.3

Values are mean value \pm SD or n (%).
NYHA, New York Heart Association.

TABLE 2. Hemodynamic characteristics of patients with MS undergoing PMC before and after sedation

Hemodynamic Variables	Baseline	After Sedation	p Value
Heart rate, beats/min	73.3 ± 11.1	69.1 ± 11.2	0.213
Oxygen saturation	98.5 ± 1.9	96.0 ± 3.2	0.006
LV systolic pressure, mm Hg	125.1 ± 21.6	109.4 ± 18.4	<0.001
LV end-diastolic pressure, mm Hg	11.1 ± 3.2	10.6 ± 3.2	0.368
Aortic systolic pressure, mm Hg	120.7 ± 21.9	104.7 ± 15.3	<0.001
Aortic diastolic pressure, mm Hg	73.1 ± 15.3	66.9 ± 12.4	0.091
Aortic mean pressure, mm Hg	89.7 ± 16.4	80.0 ± 12.5	0.008
Right atrial pressure, mm Hg	6.0 ± 2.7	6.1 ± 2.3	0.794
Systolic PAP, mm Hg	49.1 ± 28.2	53.2 ± 25.6	0.307
Diastolic PAP, mm Hg	25.9 ± 14.7	25.4 ± 18.5	0.645
Mean PAP, mm Hg	35.3 ± 19.6	34.6 ± 20.3	0.786
Left atrial pressure, mm Hg	22.0 ± 10.5	20.4 ± 10.2	0.334
PVR index, dynes·s/cm ⁻⁵ /m ²	431 (86–644)	420 (189–634)	0.678
SVR index, dynes·s/cm ⁻⁵ /m ²	2,953 (2,142–4,275)	2,787 (2,455–3,737)	0.508
Cardiac output, l/min	3.7 ± 0.9	3.6 ± 0.8	0.976
Cardiac index, l/min/m ²	2.3 ± 0.5	2.2 ± 0.6	0.789

Data are expressed as the mean value ± SD or median (interquartile range).
 LV, left ventricular; MS, mitral stenosis; PAP, pulmonary artery pressure; PMC, percutaneous mitral commissurotomy; PVR, pulmonary vascular resistance; SVR, systemic vascular resistance.

Effects of sedation on hemodynamic measurements before PMC

After administration of midazolam and fentanyl, the Ramsay sedation scale was assessed. The majority of patients were in the categories 2 and 3—cooperative, oriented, tranquil, and responding to commands. The hemodynamic parameters before and after sedation are presented in Table 2. The heart rate remained unchanged, whereas oxygen saturation dropped from an average of 98.5% to 96.0% without supplementary oxygen. Left ventricular systolic pressure and central aortic pressures decreased after sedation. However, none of the other parameters changed significantly after sedation, including pulmonary artery pressures, pulmonary vascular resistance, and cardiac index (Figure 1).

Outcome data

PMC was performed without major complications in all patients. The sizes of the Inoue balloon ranged from 23 to 28 mm, mean of 25 mm with a mean volume of 1.5 ml. In 8 patients (35%), only 1 balloon inflation was necessary, whereas in the remaining cases, 2 or more dilations were required to have a final mitral area higher than 1.5 cm². Only 1 patient developed severe mitral regurgitation immediately after the procedure.

PMC resulted in a significant increase in mitral valve area from 0.9 ± 0.3 to 1.7 ± 0.2 cm² (p < 0.001), a decrease in mean gradient from 12.9 ± 5.5 to 5.1 ± 1.6 mm Hg (p < 0.001) and a decrease in mean pulmonary pressure from 35.3 ± 19.6 to 28.3 ± 10.4 mm Hg (p = 0.021). Similarly, left atrial pressure decreased from 22.3 ± 10.5 to 15.6 ± 5.1 mm Hg (p = 0.022) following

the procedure. The cardiac index increased from 2.3 ± 0.5 to 2.5 ± 0.7 mm Hg (p = 0.032).

At the end of the procedure, the patients were conscious and hemodynamically stable and remained in the anesthesia recovery room for an average time of 30 to 60 min and then were referred to the ward. Only 1 patient who developed severe mitral regurgitation required intensive care unit admission.

DISCUSSION

The present study examined potential hemodynamic and respiratory impact of conscious sedation in patients with MS undergoing PMC. A combination of midazolam and

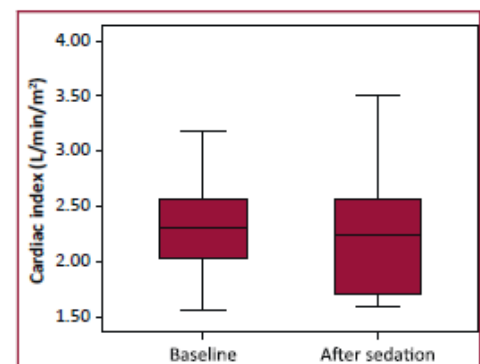


FIGURE 1. Cardiac index of the patients with severe mitral stenosis before and after sedation showing no significant changes.

fentanyl had no impact on all hemodynamic parameters assessed, including cardiac index and pulmonary vascular resistance. These affordable medications can be used to promote analgesia and comfort in patients with RHD from low- and middle-income countries.

Midazolam, a benzodiazepine used for anxiolysis, amnesia, and conscious sedation, reaches its peak effect within 2 to 3 min. It also has rapid onset and offset compared with other benzodiazepines, and its respiratory and cardiovascular effects are well known [10]. Midazolam produces dose-related central respiratory system depression and modest decrease in arterial blood pressure resulting from a decrease in systemic vascular resistance [10,12]. Fentanyl provides analgesia, which is a vital component of sedation and anesthesia. Like midazolam and other anesthetic drugs, fentanyl produces dose-related effects in the respiratory and cardiovascular systems [10,12]. Conscious sedation has been increasingly used in various surgical procedures, and 1 can perform neurological evaluations intraoperatively and immediately after the procedure [11,17–19]. The best agents for conscious sedation for invasive procedures are not defined [11,20–22]. Anesthetic agents such as propofol and dexmedetomidine have been used alone or in association with fentanyl, but any proposed scheme has advantages and disadvantages. Propofol has fast onset, fast offset, and deeper sedation, but it has a narrow therapeutic index. The most common adverse effects of dexmedetomidine are hypotension and bradycardia, both of which are undesirable effects on patients with borderline cardiac function [21].

Although the association of fentanyl and midazolam may increase the risk of respiratory depression, in this study, the patients were able to respond to verbal commands and improve on their own respiratory drive, improving peripheral oxygen saturation without requiring supplemental oxygen, and had minor changes of hemodynamic values.

PMC is now considered to be the procedure of choice for treatment of patients with severe rheumatic MS [3]. However, general anesthesia may induce a reduction in peripheral vascular resistance and heart rate leading to decreased cardiac output. An increasing number of centers begin to perform the procedure under deep sedation with good results. There is an increasing amount of data supporting the safety of performing hemodynamic procedures under conscious sedation [23,24]. However, there is a lack of studies on sedation during percutaneous procedures in low- to middle-income countries.

In the present study, we demonstrated that a combination of midazolam and fentanyl achieved deep sedation, without significant changes in the hemodynamic parameters, allowing spontaneous ventilation to be maintained, which reduces the period of hospital stay and costs. Therefore, percutaneous mitral procedure may be successfully conducted under these medications in patients with RHD from limited-resource regions.

Study limitations

This study compared hemodynamic variables before and after sedation with only a combination of anesthetic agents. Further studies are required to evaluate and compare this drug combination with other models of conscious sedation and general anesthesia in patients undergoing PMC. There is a lack of publications that support and enable other inferences on sedation in this specific procedure.

CONCLUSIONS

We conclude that this simple model of conscious sedation was able to promote anxiolysis, analgesia, and comfort for the procedure without serious hemodynamic effects, which can be a reasonable choice in developing countries. However, it does not replace the need for improved infrastructure, equipment, and health supplies.

REFERENCES

- Zuhke L, Engel ME, Karthikeyan G, 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;36:1115–22.
- Watkins DA, Johnson CD, Colquhoun SM, et al. Global, regional, and national burden of rheumatic heart disease, 1990–2015. *N Engl J Med* 2017;377:713–22.
- Nunes MC, Nascimento BR, Lodi-Junqueira L, Tan TC, Athayde GR, Hung J. Update on percutaneous mitral commissurotomy. *Heart* 2016;102:500–7.
- Zuhke L, Karthikeyan G, Engel ME, et al. Clinical outcomes in 3343 children and adults with rheumatic heart disease from 14 low- and middle-income countries: two-year follow-up of the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY Study). *Circulation* 2016;134:1456–66.
- Watkins DA, Beaton AZ, Carapetis JR, et al. Rheumatic heart disease worldwide: IACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1397–416.
- Hadler RA, Chawla S, Stewart BT, McCunn MC, Kushner AL. Anesthesia care capacity at health facilities in 22 low- and middle-income countries. *World J Surg* 2016;40:1025–33.
- Villablanca PA, Mohananey D, Nikolic K, et al. Comparison of local versus general anesthesia in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018;91:330–42.
- Just C, Rizek P, Tryphonopoulos P, Pelz D, Arango M. Outcomes of general anesthesia and conscious sedation in endovascular treatment for stroke. *Can J Neurol Sci* 2016;43:655–8.
- Baler T. Critical care in low-income countries. *Trop Med Int Health* 2009;14:143–8.
- Baris S, Karakaya D, Aylet R, Kirdar K, Sagkan O, Tur A. Comparison of midazolam with or without fentanyl for conscious sedation and hemodynamics in coronary angiography. *Can J Cardiol* 2001;17:277–81.
- Conway A, Rolley J, Sutherland JR. Midazolam for sedation before procedures. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;5:CD009491.
- Wiczling P, Bieda K, Przybyłowski K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol and fentanyl in patients undergoing abdominal aortic surgery—a study of pharmacodynamic drug-drug interactions. *Biopharm Drug Dispos* 2016;37:252–63.
- Yamamoto M, Meguro K, Mouillet G, et al. Effect of local anesthetic management with conscious sedation in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2013;111:94–9.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association

- Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:e1–132.
15. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739–91.
 16. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1–39.e14.
 17. Deftereos S, Giannopoulos G, Raisakis K, et al. Moderate procedural sedation and opioid analgesia during transradial coronary interventions to prevent spasm: a prospective randomized study. *J Am Coll Cardiol Intv* 2013;6:267–73.
 18. Eberl S, Polderman J, Preckel B, Kalkman C, Fockers P, Hollmann M. Is “really conscious” sedation with solely an opioid an alternative to every day used sedation regimens for colonoscopies in a teaching hospital? Midazolam/fentanyl, propofol/alfentanil, or alfentanil only for colonoscopy: a randomized trial. *Tech Coloproctol* 2014;18:745–52.
 19. Smorsen CZ, Sørensen LH, Juul N, et al. Anesthetic strategy during endovascular therapy: general anesthesia or conscious sedation? (GOUATH—General or Local Anesthesia in Intra Arterial Therapy): a single-center randomized trial. *Int J Stroke* 2016;11:1045–52.
 20. Al Fagih A, Al Shurafa H, Al Ghamdi S, Dagriiri K, Al Khadra A. Safe and effective use of conscious sedation for defibrillation threshold testing during ICD implantation. *J Saudi Heart Assoc* 2010;22:209–13.
 21. Parikh DA, Kholi SN, Karnik HS, Lele SS, Tendolkar BA. A prospective randomized double-blind study comparing dexmedetomidine vs. combination of midazolam-fentanyl for tympanoplasty surgery under monitored anesthesia care. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2013;29:173–8.
 22. Peng K, Liu HY, Liu SL, Ji FH. Dexmedetomidine-fentanyl compared with midazolam-fentanyl for conscious sedation in patients undergoing lumbar disc surgery. *Clin Ther* 2016;38:192–201.e2.
 23. Rassaf T, Balzer J, Zeus T, et al. Safety and efficacy of deep sedation as compared to general anaesthesia in percutaneous mitral valve repair using the MitraClip system. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;84:E38–42.
 24. Ledwoch J, Matic P, Franke J, et al. Transcatheter mitral valve repair with the MitraClip can be performed without general anesthesia and without conscious sedation. *Clin Res Cardiol* 2016;105:297–306.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O índice MLS é uma medida confiável da AVM , que pode ser usado como um complemento aos métodos atuais de avaliação, mas ainda não como um substituto para outros parâmetros ecocardiográficos. O diâmetro do anel valvar mitral mostrou ser um fator preditor da área valvar final. O número de insuflações teve correlação negativa com a área valvar final, demonstrando que outros aspectos, provavelmente anatômicos, da válvula mitral precisam ser estudados, buscando-se novos parâmetros que possam aumentar as taxas de sucesso da VMPB.

Este estudo demonstrou a importância de se estudar as variáveis isoladamente e em conjunto, considerando que na Medicina fatores isolados, como o índice de massa corporal (IMC), podem não ter correlação com o desfecho esperado. Mas quando analisados em conjunto podem se apresentar como fatores associados.

Concluiu-se nesta pesquisa que dados demográficos e características ecocardiográficas precisam ser incorporadas à pontuação de sucesso da VMP. Outros aspectos anatômicos da válvula precisam ser estudados, buscando novos parâmetros que possam aumentar as taxas de sucesso da VMPB.

No estudo sobre sedação, demonstrou-se que a combinação de midazolam e fentanil alcançou sedação adequada sem alterações significativas nos parâmetros hemodinâmicos, permitindo a manutenção da ventilação espontânea, o que reduziu o período de internação e os custos. Portanto, o procedimento mitral percutâneo pode ser realizado com sucesso sob esses medicamentos em pacientes com CRC de regiões com recursos limitados. Entretanto, condições adequadas para realizar o procedimento anestésico não devem ser negligenciadas.

REFERÊNCIAS

1. Chandrashekar Y, Westaby S, Narula J. Mitral stenosis. *Lancet*. 2009; 374(9697):1271-83.
2. Gorton D, Sikder S, Williams NL, Chilton L, Rush CM, Govan BL, *et al*. Repeat exposure to group A streptococcal M protein exacerbates cardiac damage in a rat model of rheumatic heart disease. *Autoimmunity*. 2016; 49(8):563-70.
3. Harb SC, Griffin BP. Mitral valve disease: A comprehensive review. *Curr Cardiol Rep*. 2017; 19(8):73.
4. Rheumatic fever and rheumatic heart disease 2004 [World Health Organ Tech Rep Ser; 2004/09/24:[1-122, back cover].
5. Azevedo P, Pereira R, Guilherme L. Understanding rheumatic fever. *Rheumatol Int*. 2011;32:1113-20.
6. Ordunez P, Martinez R, Soliz P, Giraldo G, Mujica OJ, Nordet P. Rheumatic heart disease burden, trends, and inequalities in the Americas, 1990-2017: a population-based study. *Lancet Glob Health*. 2019; 7(10):e1388-e97.
7. OMS – Organização Mundial da Saúde. Disponível em: OMS – [www.who.int/rheumatic fever epidemiology](http://www.who.int/rheumatic-fever-epidemiology). 2020.
8. 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.
9. Cunningham MW. Rheumatic fever, autoimmunity, and molecular mimicry: the streptococcal connection. *Int Rev Immunol*. 2014; 33(4):314-29.

10. Telila T, Mohamed E, Jacobson KM. Endovascular therapy for rheumatic mitral and aortic valve disease: Review article. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018; 20(7):59.
11. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Fleisher LA, *et al*. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017; 135(25):e1159-e95.
12. Nunes MC, Nascimento BR, Lodi-Junqueira L, Tan TC, Athayde GR, Hung J. Update on percutaneous mitral commissurotomy. *Heart*. 2016; 102(7):500-7.
13. Rahimtoola SH, Durairaj A, Mehra A, Nuno I. Current evaluation and management of patients with mitral stenosis. *Circulation*. 2002;106(10):1183-8.
14. Zairi I, Mzoughi K, Mroua F, Ben Moussa F, Amri I, Kammoun S, *et al*. Results of percutaneous mitral balloon commissurotomy in pregnant women about 12 cases. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2016.
15. Patel TM, Dani SI, Rawal JR, Shah SC, Patel TK. Percutaneous transvenous mitral commissurotomy using Inoue balloon catheter: a left femoral vein approach. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1995; 36(2):186-7.
16. 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.
17. 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.

18. Cheng TO. Percutaneous mitral valvuloplasty by the Inoue balloon technique is the ideal procedure for treatment of significant mitral stenosis in pregnant women. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2002; 57(3):323-4.
19. Tastan A, Ozturk A, Senarslan O, Ozel E, Uyar S, Ozcan EE, *et al.* Comparison of two different techniques for balloon sizing in percutaneous mitral balloon valvuloplasty: which is preferable? *Cardiovasc J Afr.* 2016;27:1-5.
20. Tanaka S, Watanabe S, Matsuo H, Segawa T, Iwama M, Hirose T, *et al.* Over 10 years clinical outcomes in patients with mitral stenosis with unilateral commissural calcification treated with catheter balloon commissurotomy: single-center experience. *J Cardiol.* 2008; 51(1):33-41.
21. Perlowski A, Feldman T. Percutaneous mitral valve interventions. *Interv Cardiol Clin.* 2013; 2(1):203-24.
22. Rohm I, Poerner TC, Hamadanchi A, Otto S, Doenst T, Jung C, *et al.* Quantification of mitral regurgitation during percutaneous mitral valve repair: added value of simultaneous hemodynamic and 3D echocardiographic assessment. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017; 33(10):1531-9.
23. Patzelt J, Ulrich M, Magunia H, Sauter R, Droppa M, Jorbenadze R, *et al.* Comparison of deep sedation with general anesthesia in patients undergoing percutaneous mitral valve repair. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(12).
24. Horn P, Hellhammer K, Minier M, Stenzel MA, Veulemans V, Rassaf T, *et al.* Deep sedation Vs. general anesthesia in 232 patients undergoing percutaneous mitral valve repair using the MitraClip((R)) system. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017; 90(7):1212-9.
25. Mayr NP, Hapfelmeier A, Martin K, Kurz A, van der Starre P, Babik B, *et al.* Comparison of sedation and general anaesthesia for transcatheter aortic valve implantation on cerebral oxygen saturation and neurocognitive outcome. This Article is accompanied by Editorial Aev402. *Br J Anaesth.* 2016; 116(1):90-9.

26. Patzelt J, Ulrich M, Magunia H, Sauter R, Droppa M, Jorbenadze R, *et al.* Comparison of deep sedation with general anesthesia in patients undergoing percutaneous mitral valve repair. 2017. e007485 p.
27. Allen SM, Madrio ME. Ramsay sedation scale project: Small, easy changes for a big effect on patient safety. *Crit Care Nurse*. 2019; 39(4):64-6.
28. Thangavel P, Muthukumar S, Karthekeyan B, Vakamudi M, Ashokkumar n, Nayagam H, *et al.* Anaesthetic challenges in cardiac interventional procedures. *World Journal of Cardiovascular Surgery*. 2014; 04:206-16.
29. Dieleman JM, Myles PS, Bulfone L, Younie S, van Zaane B, McGiffin D, **et al.** Cost-effectiveness of routine transoesophageal echocardiography during cardiac surgery: a discrete-event simulation study. *Br J Anaesth*. 2019.
30. Farrag HMA, Setouhi AM, El-Mokadem MO, El-Swasany MA, Mahmoud KS, Mahmoud HB, *et al.* Additive value of 3D-echo in prediction of immediate outcome after percutaneous balloon mitral valvuloplasty. *Egypt Heart J*. 2019; 71(1):19.
31. 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*. 2019; 9(4):34-41.
32. Tani T, Kawai J, Kitai T, Kim K, Okada Y, Kita T, *et al.* Mitral annular morphology in mitral valve disease with three-dimensional transesophageal echocardiography. *J Heart Valve Dis*. 2014; 23(2):193-9.
33. Lee AP, Jin CN, Fan Y, Wong RHL, Underwood MJ, Wan S. Functional implication of mitral annular disjunction in mitral valve prolapse: A quantitative dynamic 3D echocardiographic study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017; 10(12):1424-33.

34. 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*. 2018; 35(10):1621-5.
35. Holmin C, Messika-Zeitoun D, Mezalek AT, Brochet E, Himbert D, lung B, *et al*. Mitral leaflet separation index: a new method for the evaluation of the severity of mitral stenosis? Usefulness before and after percutaneous mitral commissurotomy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007; 20(10):1119-24.
36. Vimal Raj BS, George P, Jose VJ. Mitral leaflet separation index-a simple novel index to assess the severity of mitral stenosis. *Indian Heart J*. 2008; 60(6):563-6.
37. Francis L, Finley A, Hessami W. Use of three-dimensional transesophageal echocardiography to evaluate mitral valve morphology for risk stratification prior to mitral valvuloplasty. *Echocardiography*. 2017; 34(2):303-5.
38. Alkhoully AA, Al-Amin AM, Mukarrab MI. Role of three dimensional transesophageal echocardiography in predicting mitral regurgitation after percutaneous balloon mitral valvuloplasty. *Indian Heart J*. 2018; 70(6):836-42.
39. Rodrigues I, Branco L, Patricio L, Bernardes L, Abreu J, Cacela D, *et al*. Long-term follow up after successful percutaneous balloon mitral valvuloplasty. *J Heart Valve Dis*. 2017; 26(6):659-66.
40. Patzelt J, Zhang Y, Magunia H, Jorbenadze R, Droppa M, Ulrich M, *et al*. Immediate increase of cardiac output after percutaneous mitral valve repair (PMVR) determined by echocardiographic and invasive parameters: Patzelt: Increase of cardiac output after PMVR. *Int J Cardiol*. 2017; 236:356-62.
41. Intraoperative transesophageal echocardiography: basic aspects and recommendations for the training of the anesthesiologist. Joint Working Group of the Section on Echocardiography and Other Imaging Techniques of the Spanish Cardiology Society and the Cardiac Anesthesia Section of the Spanish Society

for Anesthesiology, Resuscitation and Pain Management]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2000; 47(8):363-6.

42. Sadaka M, Elsharkawy EM, Ali RA, Rashwan MA. The impact of commissural morphology on clinical outcome in patients undergoing percutaneous balloon mitral valvuloplasty. *The Egyptian Heart Journal.* 2012; 64:233–40.
43. 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. *Eur Heart J.* 2009; 30(10):1254-62.
44. Abdelfatah A. Elasar1 HF. Predictors of developing significant mitral regurgitation following percutaneous mitral commissurotomy with Inoue balloon technique. *Cardiol Res Pract.* 2011; 703515.

APÊNDICES E ANEXOS

Apêndice A - Eco preprocedure

RESEARCH PROTOCOL

Subject identifier

Name:				
Inclusion date:			Number:	
Address:			City:	
Telephones: Residence		Mobile:		Relatives:
Demographics data	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- Classe I	2- Classe II	3- Classe III	4- Classe 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 plasty Percut.	1- no ()	2- once ()	3- 2 or more ()		Last procedure Date:
Previous plasty Surg	1- no ()	2- once ()	3- 2 or more ()		Last procedure Date:
Co-morbidities	1 - no ()	2- SH ()	3- DM ()	4- CHD ()	5- others ()
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 ()	

RESEARCH PROTOCOL – MITRAL STENOSIS

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 – MITRAL STENOSIS 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)		TVI LVOT (cm)	
RV fractional area –diastole- (cm ²)		TR velocity (m/s)	
RV fractional area –systole- (cm ²)		SPAP (mmHg)	
RV tissue Doppler E' (cm/s)		MV annular diameter (mm)	
RV tissue Doppler A' (cm/s)		RV performance index A:	
RV tissue Doppler S' (cm/s)		RV performance index B:	
Tricuspid annular motion (mm)		RV basal dimension (mm)	
Inferior vein cave (mm)		Estimated RA pressure (mmHg)	
Transesophageal Echo	LAA-V1:	LAA-V2:	SEC:
RV contractility	1 - Normal ()	2-Mild ()	3- Moderate () 4 –Severe ()
Rheumatic process	1- MV only ()	2- MV-AV ()	3-MV-AV-TV () 4- MV-TV ()
MR	1 - no ()	2- mild ()	3 – moderate () 4 –severe ()
MR-PISA	ERO (cm ²):		Regurgitant Volume (ml):
TR	1 - no ()	2 - mild ()	3 – moderate () 4 –severe ()
AR	1 - no ()	2 - mild ()	3 – moderate () 4 –severe ()
AS	Peak gradient (mmHg)	Mean gradient (mmHg)	Valve area (cm ²)
TS	Peak gradient (mmHg)	Mean gradient (mmHg)	

Apêndice B - Post procedure

POST MITRAL STENOSIS BALLOON VALVULOPLASTY ECHO PROTOCOL

IDENTIFICATION

Date of Echo:

Name:			Date of procedure:	
RVd:	LVd:	LVs:	IVSd:	PWd:
Ao:	LA:	EF:		
Mitral Valve Area		Planimetry:		
Transmitral Gradient (mmHg)		Peak:	Mean:	TVI:
Mitral Regurgitation - PISA		ERO (cm ²)	Regurgitant Volume (ml)	
Classification of MR		1-Absent	2-Mild	3- Moderate
				4-Severe
Left Atrial Volume: (ml)			Indexed LA Volume: (ml/m ²)	

Comissural Opening:	() None	() Anterolateral	() Posteromedial	() Both
		() 2D only () 2D and Colour	() 2D only () 2D and Colour	() 2D only () 2D and Colour
RV Diastolic Area (cm ²)		RV Systolic Area (cm ²)		
Tricuspid annular motion (mm)				
RV myocardial performance index	A:	B:	Index:	
RV- Tissue Doppler (TVI)	E' (cm/s)	A' (cm/s)	S (cm/s)	
RV contractility	1-Normal	2-Mild	3-Moderate	4-Severe
Aortic Regurgitation	1- no	2-Mild	3-Moderate	4-Severe
Aortic Stenosis	Peak Gradient (.....) mmHg		Mean Gradient (.....) mmHg	
Tricuspid Regurgitation	Peak velocity (.....) m/s		SPAP (.....) mmHg	
Tricuspid Regurgitation	1- Absent	2- Mild	3- Moderate	4- Severe
Atrial Septal Puncture Shunt	() Not Seen () Seen			
	If Seen: () Located in Fossa Ovalis () Other Location			
Procedural Results	0- success 1- MVA increase insufficient 2- Increase by ≥ 1 degree MR 3- Severe MR split commissure 4 - Severe MR mechanical complications			

Apêndice C - Follow up**PROTOCOLO: ESTENOSE MITRAL SEGUIMENTO**

Nome:		Data:
Rua:		Cidade:
Telefones:	Fixo:	Contato:
Médico assistente		

EXAME CLÍNICO

Classe Funcional	1- Classe I	2- Classe II	3- Classe III	4- Classe IV	
Piora da Classe func.	1-Não ()		2- Sim ()		
Eventos embólicos	1 – não ()	2- () AIT	3 - () AVC	4 - () sistêmico	
Data do evento					
Recorrência do evento	1-Não ()	2- Sim ()		Data	
Internação por ICC	1-Não ()	2- Sim ()		Data	
Cirurgia troca valvar	1-Não ()	2- Sim ()		Data	
Hospital onde operou					
Plastia valvar mitral	1-Não ()		2- Sim ()	Data	
Hospital					
Fibrilação atrial	1-Não ()	2- paroxística ()	3- Início recente ()	4- crônica ()	
Morte	1-Não ()		2- Sim ()		Data
Mecanismo da morte					
Data do último Eco HC	Data:				
Comentários					

Apêndice D – During the procedure

NAME			
DATE			Identification number
Residential phone		Cel phone	Others
demographics data	weight (kg):	Height (cm):	BSA (m ²):
date of birth	AGE:	Sex 1- male ()	2- female ()
parameters	HR	BP	oximetry pulse
Sedation			
1: Puncture in left arm cateter 20 G		hemodynamics parameters	
3: Drugs	Midazolam - 25 mcg/kg	4: Total dose	Midazolam:
	Fentanyl - 1 mcg/kg		Fentanil:
5: Saline flush 20 ml		6: Take hemodynamics parameters before and after 5 min	
RAMSAY SCALE			
Score	Response		
1	Anxious or restless or both		
2	Cooperative , orientated and tranquil		
3	Responding to commands		
4	Brisk response to stimulus		
5.	Sluggish response to stimulus		
6.	No response to stimulus		
DURING THE PROCEDURE			
Supplemental oxygen	1 – no ()	2 – yes ()	3-value (L/min)
Mitral calcification	1-no	2-mild	3 – moderate 4 – severe
diameter of the balloon pre inflation			
diameter of the balloon pos inflations			
Total volume added to the balloon			
Number of inflations			
Maximum_leaflets_separation at the end of inflations (end diastole) Final mitral valve area			
Increase V wave amplitude	1 – No ()		2 – Yes ()
COMPLICATIONS			
Groin hematoma	1-no	2-mild	3-large
Aortic puncture	1-no		2-yes

Sustained VT/VF	1-no	2-yes
Atrial fibrillation	1-no	2-yes
Mitral regurgitation	1-no	2-yes
Cardiac tamponade	1-no	2-yes

Anexo A - Parecer ético

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

Parecer nº. ETIC 528/08

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

DECISÃO

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

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

A handwritten signature in black ink, appearing to read "M. T. Marques Amaral", is positioned above the printed name.

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

