

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

GUILHERME RAFAEL SANT'ANNA ATHAYDE

**VALOR DA COMPLACÊNCIA ATRIAL ESQUERDA APÓS
VALVOPLASTIA MITRAL PERCUTÂNEA NA PREDIÇÃO DE
DESFECHOS CLÍNICOS**

**Belo Horizonte
2021**

GUILHERME RAFAEL SANT'ANNA ATHAYDE

**VALOR DA COMPLACÊNCIA ATRIAL ESQUERDA APÓS
VALVOPLASTIA MITRAL PERCUTÂNEA NA PREDIÇÃO DE
DESFECHOS CLÍNICOS**

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

Linha de Pesquisa: Cardiologia Tropical

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

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina - UFMG

2021

Athayde, Guilherme Rafael Sant'Anna.
AT865v Valor da Complacência Atrial Esquerda após Valvoplastia Mitral Percutânea na predição de desfechos clínicos [manuscrito]. / Guilherme Rafael Sant'Anna Athayde. - - Belo Horizonte: 2021.

74f.: il.

Orientador (a): Maria do Carmo Pereira Nunes.

Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.

Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Estenose da Valva Mitral. 2. Doenças Cardiovasculares. 3. Pressão Arterial. 4. Sobrevida. 5. Dissertação Acadêmica. I. Nunes, Maria do Carmo Pereira. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WG 166



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

FOLHA DE APROVAÇÃO

"Valor da complacência atrial esquerda após valvoplastia mitral percutânea na predição de desfechos clínicos"

GUILHERME RAFAEL SANT'ANNA ATHAYDE

Tese de Doutorado defendida e aprovada, no dia 25 de maio de 2021, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado, como requisito para obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL, da Universidade Federal de Minas Gerais, constituída pelos seguintes professores:

PROFA. MARIA DO CARMO PEREIRA NUNES - Orientadora

UFMG

PROF. GABRIEL ASSIS LOPES DO CARMO

UFMG

PROF. MARCO PAULO TOMAZ BARBOSA

UFMG

PROF. TIAGO COSTA BIGNOTO

USP-IDPC

PROF. WILLIAM ANTONIO DE MAGALHAES ESTEVES

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DE ITAÚNA - FUIT

Belo Horizonte, 25 de maio de 2021.



Documento assinado eletronicamente por **Gabriel Assis Lopes do Carmo, Professor do Magistério Superior**, em 25/05/2021, às 17:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Tiago Costa Bignoto, Usuário Externo**, em 25/05/2021, às 18:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Marco Paulo Tomaz Barbosa, Médico**, em 26/05/2021, às 13:04,



conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria do Carmo Pereira Nunes, Professora do Magistério Superior**, em 01/06/2021, às 19:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **William Antonio de Magalhães Esteves, Usuário Externo**, em 08/06/2021, às 11:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=1, informando o código verificador **0739447** e o código CRC **B1DC417D**.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação: 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: Profa. Alamanda Kfoury Pereira

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

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

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

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde-

Infectologia e Medicina Tropical: Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Sub-coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde-

Infectologia e Medicina Tropical: Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

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

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Prof. Daniel Vítor de Vasconcelos Santos

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Prof. Unai Tupinambás

Profa. Mariana Costa Duarte

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr

João Augusto Oliveira da Silva - Representante discente

RESUMO

Valor da complacência atrial esquerda após valvoplastia mitral percutânea na predição de desfechos clínicos

Introdução: A complacência atrial esquerda (CAE) constitui um dos principais determinantes de hipertensão pulmonar nos pacientes com estenose mitral reumática. A valvoplastia mitral percutânea (VMP) com abertura da valva causa aumento da CAE. Entretanto, o valor prognóstico da melhora da CAE não está definido. **Objetivo:** Identificar o valor da CAE imediatamente após a VMP com sucesso na predição de eventos adversos em longo prazo. **Métodos:** O total de 341 pacientes submetidos à VMP em hospital de referência foi elegível para o estudo. Após a VMP, 27 pacientes (7,9%) foram excluídos, por regurgitação mitral grave; um paciente (0,3%) foi excluído por tamponamento cardíaco; e um (0,3%) por gestação. Os 312 pacientes incluídos foram submetidos a ecocardiograma, dosagem do *brain natriuretic peptide* (BNP) e manometria cardíaca de câmaras esquerdas e direitas antes e após a VMP. A CAE foi calculada antes e depois da VMP com base na fórmula: volume sistólico (VS)/variação da pressão atrial esquerda durante a sístole ventricular (mL/mmHg). O volume sistólico foi obtido dividindo-se o débito cardíaco obtido pelo método de Fick pela frequência cardíaca. E a variação da pressão atrial esquerda foi obtida subtraindo-se o nadir do descenso X do pico da onda V. Os eventos adversos foram definidos como morte cardiovascular ou necessidade de cirurgia para troca valvar mitral. **Resultados:** A idade dos pacientes foi de 45 ± 12 anos, sendo 264 (85%) do sexo feminino. Durante o seguimento médio de 3,2 anos (variando de um mês a oito anos), 58 eventos foram observados (12 mortes e 46 cirurgias) com incidência de 5,97 eventos por 100 pacientes-ano. A mortalidade cardiovascular foi de 1,24 mortes por 100 pacientes-ano. O sucesso imediato do procedimento foi importante preditor de sobrevida livre de eventos. Os pacientes que não experimentaram eventos tinham dados ecocardiográficos como área valvar e gradiente transmitral melhores que os demais pacientes. Os que apresentaram eventos eram mais idosos, mais sintomáticos, usavam mais diurético e tinham mais fibrilação atrial e hipertensão arterial sistêmica. Finalmente, os dados hemodinâmicos pré-VMP não diferiram entre os grupos. Entretanto, após o procedimento, os pacientes sem evento apresentavam menores pressões em átrio esquerdo, melhor débito cardíaco e maior CAE. Não houve diferença nos níveis de pressão arterial pulmonar entre os grupos com e sem evento, seja pela medida ao ecocardiograma ou à hemodinâmica. Os níveis de BNP foram menores no grupo sem evento. No modelo multivariado final, os preditores de eventos adversos foram idade (*hazard ratio* [HR] 1,042; intervalo de confiança [IC] 95% 1,01-1,07); e as variáveis após VMP, incluindo área valvar (HR 0,81; IC 95% 0,71-0,93), grau de regurgitação tricúspide (HR 2,87; IC95% 1,24-6,62), magnitude de redução do BNP (HR 0,57 IC 95% 0,40-0,81) e CAE (HR 0,86 IC 95% 0,75-0,98). A inclusão da CAE no modelo resultou em melhor *performance* na predição de eventos adversos com estatística C de 0,820. **Conclusão:** A CAE após a VMP apresentou valor prognóstico independente da área valvar, do grau de regurgitação tricúspide e da redução do BNP com o procedimento. Os resultados indicaram que a complacência atrial pode ser um marcador de sucesso do procedimento com impacto na sobrevida livre de eventos em longo prazo.

Palavras-chave: Complacência atrial esquerda. Valvoplastia mitral percutânea. . Estenose mitral reumática.

ABSTRACT

Value of the left atrial compliance after percutaneous mitral valvuloplasty in the prediction of adverse cardiovascular events

Introduction: Left atrial compliance (Ca) is one of the most important determinants of the pulmonary hypertension in patients with severe rheumatic mitral stenosis. Percutaneous mitral valvuloplasty (PMV) leads to increased Ca as a consequence of opening the valve. However, the prognostic value of Ca after PMV is not yet defined. **Aim:** To verify if Ca invasively measured immediately after PMV can predict adverse cardiovascular events at a long-term follow-up. **Methods:** A total of 341 patients who were referred for PMV in a tertiary center were initially considered for enrollment. After the procedure, 27 patients (7.9%) were excluded due to severe mitral regurgitation, 1 patient (0.3%) was excluded due to cardiac tamponade and 1 patient (0.3%) was excluded due to pregnancy. Three hundred and twelve patients underwent echocardiogram and right and left heart catheterizations with pressure recordings before and after PMV. Brain natriuretic peptide (BNP) levels measurements were also obtained. Ca was calculated prior and post PMV with the following formula: Stroke volume (SV)/ left atrial pressure variation during ventricular systole (mL/ mmHg). The SV was obtained by dividing the cardiac output (CO), calculated by the Fick method, by heart rate. The left atrial pressure variation was obtained by subtracting the nadir of the X descent from the peak of the V wave. The adverse cardiovascular events were defined as cardiovascular death or the need for surgical mitral replacement. **Results:** The mean age of the patients was 45 ± 12 years. Two hundred and sixty four (85%) were female. There were 58 events (12 cardiovascular deaths and 46 mitral valve replacement) during the median follow-up of 3.2 years (range from 1 month to 8 years). The incidence of cardiovascular events was 5.97 events/ 100 patient-years and the mortality rate was 1.24 deaths/ 100 patient years. The patients who experienced an event were older, more symptomatic, used more diuretics and had more atrial fibrillation (AF) and systemic hypertension. The immediate success of the PMV was an important predictor of event-free survival. The echocardiographic data such as mitral valve area (MVA) and transmitral gradient were more favorable in the group without event. Finally, the hemodynamic data pre PMV did not differ significantly. However, after the procedure the group without the event had higher cardiac index, lower left atrial (LA) pressure and higher Ca. There were no differences between the groups in pulmonary artery pressure levels either measured non-invasively or invasively. BNP levels were significantly lower in the group without events. In the final multivariate model, the independent predictors were age (hazard ratio [HR] 1.042 Confidence Interval [CI] 95% 1.01- 1.07) and post PMV variables including MVA (HR 0.81; CI 95% 0.61- 0.93), the degree of tricuspid regurgitation (TR) (HR 2.87 CI 95% 1.24- 6.62), the change in BNP levels (HR 0.57 CI 95% 0.40- 0.81) and Ca (HR 0.86 CI 95% 0.75- 0.98). The inclusion of Ca in the prognostic model resulted in a better performance in predicting adverse cardiovascular events with a C- statistics of 0.820. **Conclusion:** Left atrial compliance post PMV has prognostic value independent of MVA, TR severity, or change in BNP levels. These results indicate that Ca may be a success marker of the procedure with impact on free event survival at a long-term follow-up.

Keywords: Left atrial compliance. Percutaneous mitral valvuloplasty. Rheumatic mitral stenosis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Imagem ao ecocardiograma bidimensional, no corte paraesternal eixo longo, evidenciando valva mitral com folhetos espessados com restrição à sua abertura e aspecto em <i>doming</i> do folheto anterior.....	18
Figura 2	Imagem ao ecocardiograma bidimensional, no corte paraesternal apical de 4 câmaras, evidenciando valva mitral estenótica com grande aumento do átrio esquerdo.....	18
Figura 3	Estenose mitral reumática ao ecocardiograma.....	19
Figura 4	Registro simultâneo de pressões em câmaras esquerdas obtidas durante valvoplastia mitral percutânea antes da dilatação valvar.....	39
Figura 5	Registro simultâneo de pressões em câmaras esquerdas obtidas durante valvoplastia mitral percutânea imediatamente após a dilatação valvar.....	40

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Estadiamento da estenose mitral.....	16
Quadro 2	Resumo dos principais artigos que avaliaram as complacências das câmaras esquerdas em pacientes com estenose mitral reumática.....	27

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3D	Tridimensional
AE	Átrio esquerdo
AP	Artéria pulmonar
AVM	Área valvar mitral
Ca	Complacência atrial esquerda
Cav	Complacência atrioventricular esquerda medida invasivamente
CF	Classe funcional
Cn	Complacência atrioventricular não invasiva
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CR	Cardiopatia reumática
Cv	Complacência ventricular esquerda
DC	Débito cardíaco
ECO	Ecocardiograma
EM	Estenose mitral
FA	Fibrilação atrial
FC	Frequência cardíaca
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HAP	Hipertensão arterial pulmonar
Hb	Hemoglobina
HC	Hospital das Clínicas
HEMO	Hemodinâmica
HR	<i>Hazard ratio</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
IM	Insuficiência mitral
IQR	<i>Interquartile range</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PAE	Pressão no átrio esquerdo
PAP	Pressão arterial pulmonar
PD1 VE	Pressão diastólica inicial do ventrículo esquerdo
PD2 VE	Pressão diastólica final do ventrículo esquerdo

PHT	<i>Pressure half time</i>
PSAP	Pressão sistólica da artéria pulmonar
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SC	Superfície corpórea
SpO ₂	Saturação periférica de oxigênio
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
Var P AE	Variação de pressão no átrio esquerdo durante sístole ventricular
Var P VE	Variação de pressão no ventrículo esquerdo durante diástole ventricular
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo
VM	Válvula mitral
VMP	Valvoplastia mitral percutânea
VO ₂ máx	Consumo máximo de oxigênio
VS	Volume sistólico

SUMÁRIO¹

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	14
2.1 Epidemiologia e etiopatogenia.....	14
2.2 Fisiopatologia.....	14
2.3 Avaliação clínica e ecocardiográfica da estenose mitral reumática.....	17
2.4 Ecocardiograma na avaliação da morfologia valvar mitral.....	20
2.5 Tratamento.....	21
2.5.1 <i>Parâmetros prognósticos após valvoplastia mitral percutânea</i>	23
2.6 Complacência das câmaras esquerdas.....	25
2.6.1 <i>Valor da complacência das câmaras esquerdas na estenose mitral</i>	26
3 OBJETIVOS.....	32
3.1 Objetivo geral.....	32
3.2 Objetivos específicos.....	32
4 METODOLOGIA.....	33
4.1 Seleção dos pacientes.....	33
4.1.1 <i>Critérios de inclusão</i>	33
4.1.2 <i>Critérios de exclusão</i>	33
4.2 Métodos.....	34
4.2.1 <i>Valvoplastia mitral percutânea (VMP)</i>	34
4.2.2 <i>Ecocardiograma</i>	38
4.3 Cálculo das complacências de câmaras cardíacas esquerdas particularidades.....	38
4.4 Cálculo amostral.....	40
4.5 Considerações éticas.....	40

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 2019.

5 RESULTADOS.....	42
5.1 Artigo - <i>Left atrial compliance after percutaneous mitral valvuloplasty is an independent predictor of long-term cardiovascular events</i>	42
REFERÊNCIAS.....	60
ANEXO A.....	72
APÊNDICE A	73

1 INTRODUÇÃO

A cardiopatia reumática é uma complicação tardia da febre reumática aguda, decorrente de resposta imune exacerbada à faringoamigdalite estreptocócica em indivíduos geneticamente predispostos¹. A febre reumática é uma das principais causas de cardiopatias, sobretudo em pacientes mais jovens e em países em desenvolvimento¹. Houve redução de 47,8% na mortalidade da cardiopatia reumática nos últimos anos, principalmente devido à melhoria da condição de vida das populações, porém ela ainda traz grande impacto em escala global. Apenas no ano de 2015, em todo o mundo, foram registrados 319.400 óbitos e cerca de 10,5 milhões de anos de vida de incapacidade².

A causa mais comum de estenose mitral é a cardiopatia reumática caracterizada por um processo inflamatório levando a espessamento dos folhetos com fusão comissural e das cordoalhas tendíneas causando limitação da abertura valvar^{3,4}. A fisiopatologia da estenose mitral caracteriza-se pelo surgimento de um gradiente diastólico transmitral levando ao aumento da pressão em átrio esquerdo e na vasculatura pulmonar. Com a evolução da doença, a hipertensão venocapilar pulmonar leva a alterações histológicas das arteríolas pulmonares, causando hipertensão arterial pulmonar e falência do ventrículo direito⁴. As arritmias atriais causadas pelo remodelamento atrial também contribuem para o desenvolvimento dos sintomas assim como para a elevação da pressão venocapilar pulmonar e insuficiência ventricular direita⁴⁻⁵.

O tratamento que altera a história natural da doença é a intervenção valvar⁶. Atualmente, as diretrizes recomendam a valvoplastia mitral percutânea (VMP) como primeira opção terapêutica em pacientes sintomáticos e anatomia valvar favorável⁷. Há rica evidência na literatura acerca do efeito da VMP em marcadores prognósticos clássicos. O procedimento promove redução de aproximadamente 20% no gradiente transmitral médio e aumento de 100% na área valvar⁸. Recentemente, nosso grupo demonstrou efeito da VMP nas complacências das câmaras esquerdas medidas invasivamente com aumento de 64% na complacência atrial e aumento de 16% na complacência atrioventricular⁹. As taxas de sucesso do procedimento são muito variáveis e dependem da definição utilizada. Essas taxas variam entre 66 e 94% nas séries publicadas¹⁰⁻¹⁸.

Os preditores estabelecidos de desfechos cardiovasculares nos pacientes com estenose mitral são idade, classe funcional, gradientes transvalvares, a área valvar e o grau de hipertensão pulmonar¹⁰. Mais recentemente, a fibrilação atrial, o escore de Wilkins e a complacência atrioventricular não invasiva (Cn) medidos ao ecocardiograma foram identificados como fatores prognósticos relevantes¹⁸⁻¹⁹. Estudos recentes do nosso grupo demonstraram que as complacências das câmaras esquerdas, e mais especificamente do átrio esquerdo, constituem preditores independentes da melhora sintomática dos pacientes em seis meses de seguimento⁹. A complacência das câmaras cardíacas esquerdas ajuda a explicar a discrepância entre marcadores clássicos de gravidade da estenose mitral - como gradiente transvalvar e área valvar - e a classe funcional. Alguns estudos revelaram que as complacências das câmaras cardíacas esquerdas são os principais determinantes dos sintomas e dos níveis de pressão arterial pulmonar^{17, 20, 21}.

Thomas *et al.*, em 1988, estudaram o efeito da VMP na complacência das câmaras cardíacas esquerdas em 18 pacientes e verificaram expressivo aumento da complacência atrial e diminuição da complacência ventricular após a VMP²². Mais recentemente, incluindo uma grande coorte de pacientes com estenose mitral, nosso grupo apurou aumento da complacência atrial e da atrioventricular esquerdas após VMP, sem alteração da complacência ventricular⁹. Nesse estudo, encontrou-se que a magnitude de aumento da complacência atrial com a VMP associou-se à melhora da capacidade funcional em seis meses de acompanhamento, independentemente de outras variáveis hemodinâmicas.

No entanto, ainda não há evidências de que a complacência atrial esquerda seja um preditor de sobrevida livre de eventos em longo prazo após o procedimento percutâneo⁹. Assim, a presente pesquisa foi desenhada para verificar se a complacência atrial esquerda medida invasivamente no laboratório de hemodinâmica logo após a dilatação valvar mitral é capaz de prever a ocorrência de desfechos clínicos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Epidemiologia e etiopatogenia

O último censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) estimou cerca de 30.000 novos casos de febre reumática, com envolvimento cardíaco na metade dos acometidos²³. A cardiopatia reumática (CR) é a complicação da febre reumática aguda com maior impacto na qualidade de vida e sobrevida, gerando elevado custo econômico e social^{1, 24}.

Há grande discrepância entre as incidências de cardiopatia reumática em países desenvolvidos e em desenvolvimento, devido à condição socioeconômica e ambiental das populações envolvidas. Nos Estados Unidos, a incidência de CR está em torno de 0,1 a 0,4 casos/1.000 escolares, enquanto no Brasil esses valores chegam a sete casos/1.000 escolares²⁵. Acredita-se que cerca de 30% das cirurgias cardiovasculares realizadas no Brasil sejam decorrentes de disfunção valvar secundária à cardiopatia reumática²⁶.

A principal causa de estenose mitral (EM) no mundo é a cardiopatia reumática crônica²⁷⁻²⁹. O acometimento reumático da valva mitral é caracterizado por fusão das comissuras e degeneração, espessamento e calcificação das cúspides, o que resulta em limitação da sua abertura³⁰⁻³².

A intervenção na valva, especialmente a valvoplastia valvar percutânea (VMP), está indicada na EM grave com manifestações clínicas, por ser opção capaz de alterar a história natural da doença valvar⁶.

2.2 Fisiopatologia

O processo inflamatório que acomete a estrutura valvar mitral leva à limitação de sua abertura, determinando menor orifício. Quando o valor desse orifício reduz a menos de 30% de seus valores normais, surge um gradiente diastólico transvalvar³³. A pressão no átrio esquerdo eleva-se, assim como a pressão no leito venocapilar pulmonar, sendo a causa dos sintomas de dispneia aos esforços habituais. Com a progressão da doença ocorrem modificações histológicas na vasculatura pulmonar, levando ao surgimento de uma segunda barreira, que causará aumento da pós-

carga do ventrículo direito, provocando a falência deste⁷. O aumento esperado da pressão arterial pulmonar secundário ao aumento da pressão de câmaras cardíacas esquerdas é de até 10 a 15 mmHg. Quando o gradiente transpulmonar fica maior que esses valores, sugere-se a existência de modificações na vasculatura arterial pulmonar bem como a liberação de substâncias vasoativas, sendo o mecanismo fisiopatológico do surgimento da segunda barreira³⁴.

Vários autores encontraram que a complacência atrioventricular não invasiva medida ao ecocardiograma é um importante determinante de hipertensão pulmonar na EM, sobretudo durante exercício físico. Existe clara correlação entre a excessiva elevação da pressão arterial pulmonar e a complacência atrioventricular, contribuindo para a determinação da capacidade funcional^{17, 35}.

A elevação da pressão atrial esquerda leva ao remodelamento estrutural com predisposição ao surgimento de arritmias atriais. A incidência da fibrilação atrial em pacientes com estenose mitral é de aproximadamente 30 a 40%. Essa arritmia aumenta o risco de embolia sistêmica^{4, 5, 36}.

Os diâmetros e a função sistólica do ventrículo esquerdo, na maioria das vezes, estão normais na EM isolada³⁷. Por outro lado, o volume de ejeção pode estar reduzido como consequência da restrição ao enchimento ventricular e redução da pré-carga. Dessa forma, condições funcionais ou alterações no miocárdio subvalvar decorrentes de fibrose podem contribuir para potencial disfunção ventricular associada à EM reumática. A disfunção ventricular esquerda pode melhorar depois da correção da EM³⁸. Entretanto, mesmo com fração de ejeção normal, o ventrículo esquerdo pode ter uma disfunção incipiente, detectada por um *strain* diminuído ao ecocardiograma³⁹. A disfunção do ventrículo direito pode estar presente com valor prognóstico adicional^{40, 41}.

A EM é classificada em leve ($>1,5 \text{ cm}^2$), grave ($\leq 1,5 \text{ cm}^2$) e muito grave ($\leq 1,0 \text{ cm}^2$), baseando-se na área valvar mitral (AVM), no aspecto anatômico da valva bem como sua hemodinâmica e diante de sintomas. A classificação da gravidade da estenose mitral está disposta no Quadro 1⁷:

Quadro 1 - Estadiamento da estenose mitral

Graus	Definição	Anatomia valvar	Hemodinâmica	Consequência Hemodinâmica	Sintomas
A	Risco de EM	<i>Doming</i> leve em diástole	Velocidade do fluxo transmitral normal	Nenhuma	Ausente
B	EM progressiva	-Alterações reumáticas da VM com fusão comissural e <i>doming</i> diastólico dos folhetos -AVM >1,5 cm ²	- Velocidade do fluxo transmitral aumentada - AVM >1,5 cm ² - PHT <150 ms	- ↑ leve a moderado do AE	Ausente
C	EM grave assintomática	-Alterações reumáticas da VM com fusão comissural e <i>doming</i> diastólico dos folhetos -AVM ≤ 1,5 cm ² (AVM ≤ 1 cm ² com EM muito grave)	-AVM ≤ 1,5 cm ² (AVM ≤ 1 cm ² com EM muito grave) - PHT ≥150 ms (PHT ≥220 m com EM muito grave)	- ↑ importante de do AE - PSAP >30 mmHg	Ausente
D	EM grave sintomática	- Alterações reumáticas da VM com fusão comissural e <i>doming</i> diastólico dos folhetos - AVM ≤ 1,5 cm ²	- AVM ≤ 1,5 cm ² (AVM ≤ 1 cm ² com EM muito grave) - PHT ≥150 m (PHT ≥220 m com EM muito grave)	- ↑ importante do AE - PSAP >30 mmHg	- Intolerância aos exercícios - Dispneia aos esforços

AE = átrio esquerdo; AVM= área valvar mitral medida planimetria; EM = estenose mitral; PSAP = pressão sistólica na artéria pulmonar; VM = valva mitral.

A literatura mostra grande variação entre os níveis de hipertensão pulmonar e a gravidade da estenose mitral. Observam-se séries em que pacientes têm EM grave com pressões em átrio esquerdo muito aumentadas, porém, sem desenvolver elevação da pressão na artéria pulmonar. Esses pacientes costumam ter melhor capacidade funcional. Por outro lado, há pacientes com baixos gradientes transvalvares, mas altos níveis de hipertensão pulmonar e sintomas^{42,43}.

Dessa forma, os determinantes do grau de hipertensão pulmonar na estenose mitral não estão claramente estabelecidos. Recentemente, a complacência atrioventricular medida ao ecocardiograma (C_n) vem se destacando como uma importante variável associada ao grau de hipertensão pulmonar e à capacidade funcional^{17, 20, 44}. Nosso grupo demonstrou que a C_n é um determinante da pressão arterial pulmonar e preditor independente de eventos adversos¹⁷.

O trabalho inicial do nosso grupo que motivou a realização do presente estudo avaliou o efeito da VMP sobre as complacências das câmaras cardíacas esquerdas. Nesse estudo prévio, verifica-se aumento da complacência atrial nos pacientes submetidos à VMP sem complicações. Além disso, o grau de aumento da complacência atrial associou-se à melhora da classe funcional dos pacientes em

avaliação de seis meses⁹. No entanto, ainda há dúvidas se essa melhora indica mais sobrevida livre de eventos em longo prazo após a intervenção valvar percutânea com abertura adequada da valva e sem aumento da regurgitação mitral.

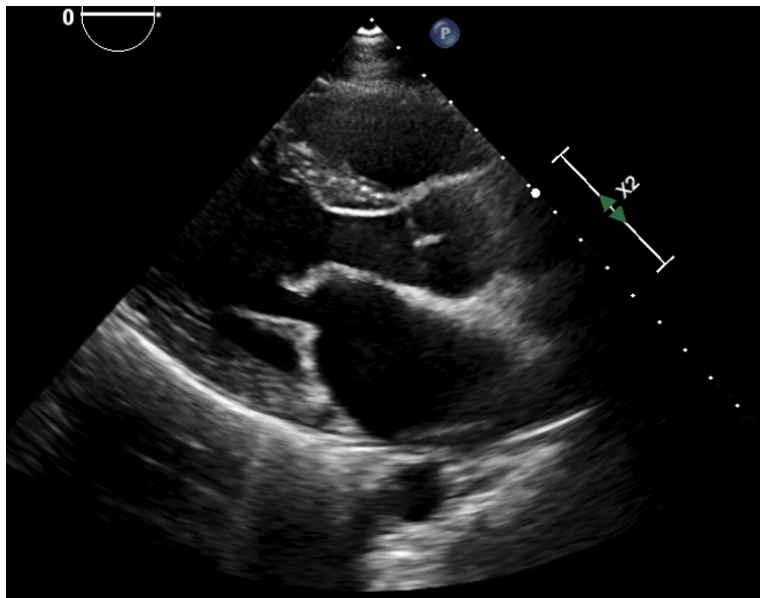
2.3 Avaliação clínica e ecocardiográfica da estenose mitral reumática

A suspeição clínica da EM reumática se dá pela avaliação inicial dos pacientes devido a sintomas de dispnéia e palpitações ou mesmo por complicações da condição, como sintomas de acidente vascular encefálico ou de falência ventricular direita. O exame físico permite direcionar a suspeita e achados como estalido de abertura mitral e ruflar diastólico estão entre os achados mais específicos dessa condição.

O exame complementar mais importante para a avaliação dos pacientes com EM é o ecocardiograma. Esse exame permite confirmar o diagnóstico, além de avaliar a gravidade da obstrução com estimativa da área valvar bem como a determinação do gradiente transvalvar e pressão arterial pulmonar. Além disso, a anatomia do aparato valvar mitral pode ser avaliada, incluindo-se espessura, calcificação e mobilidade dos folhetos e acometimento do aparato subvalvar, que permite o cálculo do score de Wilkins, um dos preditores de sucesso para o procedimento de VMP. Finalmente, o exame tem a função de detectar complicações ou repercussões da valvopatias, como trombos intracavitários.

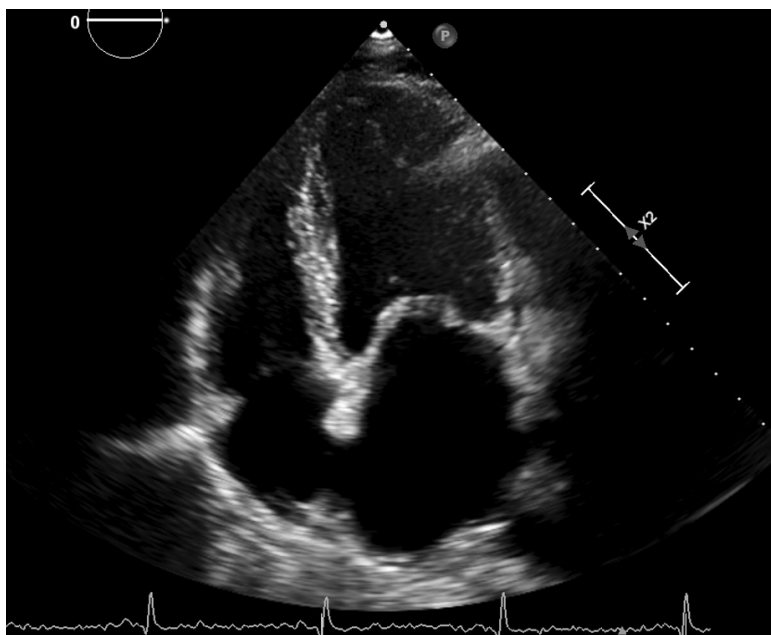
As características ecocardiográficas necessárias para o diagnóstico da estenose mitral reumática são o espessamento com deformidade das cúspides valvares, o movimento anormal das cúspides valvares na diástole, a fusão das comissuras e a redução da área do orifício valvar^{45, 46}. As alterações típicas do acometimento reumático são o espessamento valvar, a restrição de sua abertura e o típico aspecto de *doming* dos folhetos em diástole e o espessamento do aparato subvalvar (FIG. 1 e 2).

Figura 1 - Imagem ao ecocardiograma bidimensional, no corte paraesternal eixo longo, evidenciando valva mitral com folhetos espessados com restrição à sua abertura e aspecto em *doming* do folheto anterior



Paciente incluída no presente estudo.
Fonte: do autor.

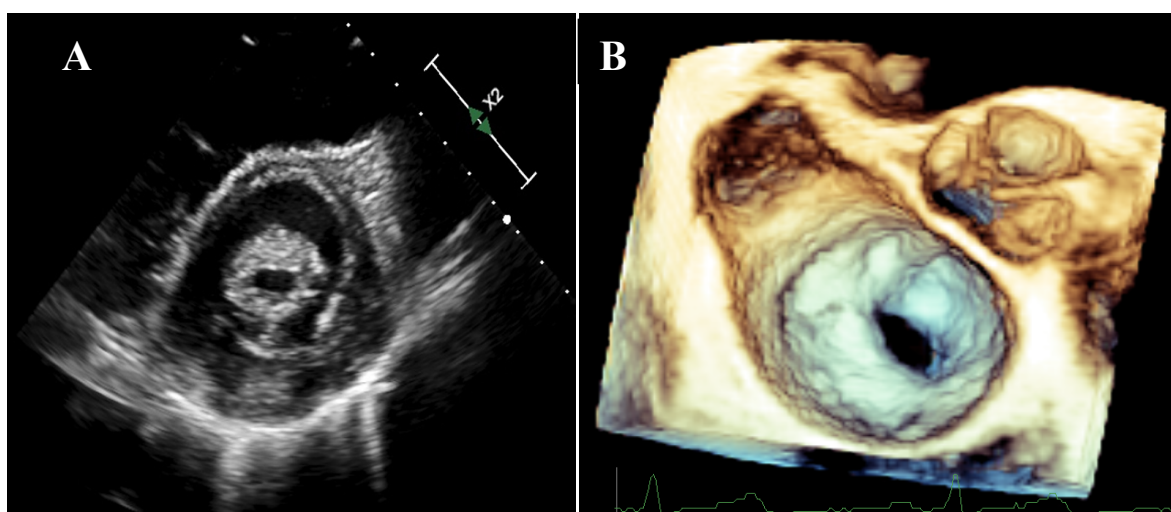
Figura 2 - Imagem ao ecocardiograma bidimensional, no corte paraesternal apical de 4 câmaras, evidenciando valva mitral estenótica com grande aumento do átrio esquerdo



Paciente incluída no presente estudo.
Fonte: do autor.

O melhor método para quantificar a gravidade da EM é a medida da área valvar mitral por meio da planimetria ao bidimensional (FIG. 3A). A limitação dessa medida ocorre pela dificuldade de determinar, com exatidão, as bordas de todas as cúspides, já que elas estão dispostas de maneira excêntrica e em planos diferentes daquele utilizado para fazer as medições. Ainda, cúspides muito irregulares ou calcificadas tornam esse processo de medida menos acurado. Apesar disso, a planimetria ainda é muito superior aos outros métodos de medição, como o *pressure half time* (PHT). Esse método baseia-se no conceito de que a taxa de declínio da pressão através do orifício mitral estenótico é determinada pela área da seção transversal do orifício: quanto menor o orifício, mais lenta a taxa de declínio de pressão. Essa medida depende, em grande parte, das condições hemodinâmicas, volemia e complacência das câmaras cardíacas e sofre de significativa inacurácia em caso de fibrilação atrial ou outras valvopatias associadas. Por exemplo, é notório que após a VMP a medida pelo PHT superestima a área valvar, subestimando a gravidade da estenose mitral^{7, 22}. Essa limitação pode ser resolvida com a utilização da planimetria ao ecocardiograma tridimensional (3D), apesar de este nem sempre estar disponível (FIG. 3B). Atualmente, a combinação dos métodos convencionais com a ecocardiografia 3D pode ser considerada a melhor opção para diagnóstico e quantificação da gravidade da EM⁴⁷.

Figura 3 - Estenose mitral reumática ao ecocardiograma



A: Imagem ao ecocardiograma bidimensional, no corte paraesternal eixo curto, evidenciando reduzido orifício valvar que pode ser medido pela planimetria direta.

B: Imagem ao ecocardiograma transesofágico tridimensional, *zoom* da valva mitral estenótica, mostrando área valvar reduzida em uma paciente com EM grave incluída no estudo.

Fonte: do autor.

2.4 Ecocardiograma na avaliação da morfologia valvar mitral

O ecocardiograma deve ser usado para avaliar as características anatômicas da valva e, assim, definir se o paciente é candidato ao procedimento percutâneo e estimar o risco de complicações. Isso é feito analisando-se o padrão de acometimento reumático valvar, se o processo predomina nas cúspides, comissuras ou no aparato subvalvar⁴⁸. A calcificação das cúspides valvares e o acometimento do aparato subvalvar são reconhecidos aspectos que reduzem a chance de abertura valvar após dilatação, mas dizem pouco sobre o risco de desenvolver regurgitação mitral significativa. Recentemente, a assimetria da fusão comissural foi identificada como o principal preditor de complicações graves após dilatação valvar⁴⁹.

Vários escores foram desenvolvidos para avaliar a anatomia valvar mitral. O escore amplamente usado (escore de Wilkins ou Block⁵⁰, 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 considera a possibilidade de regurgitação mitral após a intervenção, que é um importante preditor de resultados em longo prazo após valvoplastia mitral percutânea.

O escore modificado⁴⁹ que inclui novos parâmetros quantitativos para análise da morfologia da valva mitral, especialmente o deslocamento dos folhetos e a assimetria no remodelamento comissural, permite prever melhor os resultados pós-VMP em relação ao escore de Wilkins. Além disso, esse novo escore foi particularmente valioso na previsão da regurgitação mitral após valvoplastia mitral percutânea.

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.

O ecocardiograma transesofágico não deve ser realizado de rotina. Está indicado apenas naqueles casos em que se deseja descartar trombo em câmaras cardíacas, notadamente no apêndice atrial esquerdo, em pacientes com fibrilação

atrial ou eventos cerebrovasculares prévios. Esse exame também pode ser indicado nos casos em que o exame transtorácico não produziu imagem satisfatória.

O ecocardiograma de estresse farmacológico com dobutamina pode ser indicado quando há estenose mitral moderada ao exame de repouso, mas com sintomas sugestivos de acometimento mais significativo. A obtenção de gradiente transvalvar >18 mmHg ao estresse, assim como de pressão sistólica na artéria pulmonar >60 mmHg, é importante preditor de desfecho desfavorável e constitui indicação de intervenção valvar nas atuais diretrizes^{7,51}.

Um trabalho do nosso grupo avaliou 130 pacientes com EM submetidos ao ecocardiograma de esforço. A pressão sistólica na artéria pulmonar durante o pico do esforço foi um preditor independente de desfecho adverso, definido por morte ou necessidade de intervenção valvar⁴³ em tempo médio de seguimento de 17 meses.

2.5 Tratamento

O tratamento clínico da EM objetiva aliviar os sintomas e melhorar sua qualidade de vida, além de prevenir eventos cardioembólicos^{6, 7, 52, 53}.

O tratamento sintomático consiste em reduzir as pressões de enchimento com diuréticos bem como aumentar o tempo de diástole com drogas cronotrópicas negativas como betabloqueadores ou bloqueadores de canal de cálcio^{7, 53}.

Outro nível de tratamento clínico da estenose mitral consiste no manejo da fibrilação atrial, tão frequente nessa condição clínica. Esse tratamento objetiva o controle da frequência cardíaca, já que o controle do ritmo é muito ineficaz dado o grau de remodelamento atrial e a prevenção de fenômenos cardioembólicos com anticoagulação oral⁵⁴.

O uso dos anticoagulantes orais diretos como prevenção de eventos cardioembólicos na fibrilação atrial na estenose mitral ainda não é recomendado pelo corpo de evidências atualmente disponíveis^{55, 56}.

A valvoplastia mitral percutânea (VMP) foi descrita em 1984 por Inoue e consiste em dilatar a valva mitral com um balão de dois estágios. Um primeiro estágio mais distal é insuflado dentro do ventrículo esquerdo, o conjunto é então tracionado até o anel valvar que prende o conjunto. Então, o segundo balão, mais proximal, é insuflado dentro do átrio e o segmento dilatador que fica entre os dois

balões causa a dilatação valvar que atua, principalmente causando abertura das comissuras que estavam fundidas pelo processo reumático⁸.

As diretrizes atuais recomendam a VMP como primeira opção terapêutica nos casos de EM grave com área valvar mitral menor que 1,5 cm² e anatomia valvar favorável. A cirurgia de troca valvar está indicada apenas para falha terapêutica da abordagem percutânea, valvas com anatomias muito desfavoráveis, trombo em câmaras esquerdas ou regurgitação mitral em grau mais alto que leve^{7, 57-59}.

A definição de sucesso no procedimento varia entre os estudos, mas em geral baseia-se na área valvar obtida com o procedimento na ausência de complicações. As taxas de sucesso variam entre 66 e 94% nas séries publicadas¹⁰⁻¹⁸. A ampla variação dessas taxas é dependente da população selecionada, especialmente do escore de Wilkins pré-procedimento e da experiência dos operadores. O procedimento promove redução de aproximadamente 20% no gradiente transmitral médio e aumento de 100% na área valvar⁸. Além disso, causa elevação na complacência atrial esquerda e na complacência atrioventricular esquerda⁹.

As complicações do procedimento são⁶⁰:

- a) Regurgitação mitral grave (0,3-3%) – não há escores bem validados que permitam estimar exatamente o risco de cada paciente desenvolver essa condição, mas a taxa varia de forma substancial em pacientes com maior grau de assimetria na calcificação das comissuras⁶⁰;
- b) comunicação interatrial (<5%) – análise do nosso grupo mostrou que mesmo nos pacientes em que a comunicação interatrial se mantém ela não gera Qp/Qs significativo⁹;
- c) perfuração do ventrículo esquerdo (0,5-4%), embolia sistêmica (0,5-3%), tamponamento cardíaco (1-2%) e morte (0-1,6%) – são todas complicações bastante raras.

A principal complicação tardia é a reestenose (10% em cinco anos), sendo que nos pacientes adultos jovens, a incidência de reestenose é maior, provavelmente devido a surtos de febre reumática repetitivos e subclínicos, daí a importância de manter profilaxia com penicilina até os 40 anos⁶¹.

Após a VMP com sucesso, o estiramento atrial se reduz e a contração atrial torna-se mais eficaz, diante de ritmo sinusal⁶². Existem poucos dados na literatura sobre as chances de conversão de fibrilação atrial após a intervenção valvar percutânea. Em estudo, nenhum paciente que apresentava fibrilação atrial converteu-se a ritmo sinusal após o procedimento⁶³.

Por outro lado, a VMP com abertura adequada da valva mitral resulta em melhora imediata da função do ventrículo direito na maioria dos pacientes. Isso se deve à redução das pressões arteriais pulmonares, reduzindo-se, assim, a pós-carga desse ventrículo. A melhora da função ventricular direita tende a ocorrer não apenas imediatamente, mas também posteriormente, pois a resistência vascular pulmonar continua a reduzir-se nos meses subsequentes ao procedimento. Entretanto, a melhora da função ventricular direita depende do grau de alterações estruturais presentes no momento da abertura valvar mitral, podendo ser pequena ou pouco expressiva caso a disfunção sistólica do ventrículo direito tenha longa duração^{20, 64, 65}.

2.5.1 Parâmetros prognósticos após valvoplastia mitral percutânea

A VMP é o tratamento de escolha para a estenose mitral reumática⁷. O sucesso imediato da VMP é um dos mais importantes preditores prognósticos pós-intervenção valvar. A definição de sucesso é muito variável, sendo a mais utilizada aquela em que se obtém área valvar mitral $\geq 1,5 \text{ cm}^2$ e regurgitação mitral menor que grau 2 ou 3^{49,66, 67}. Pacientes que não atingem áreas valvares maiores que $1,5 \text{ cm}^2$ ou que desenvolvem regurgitação mitral maior que moderada apresentam menores taxas de sobrevida livre de eventos em relação aos que alcançaram maiores áreas valvares com o procedimento. Os principais preditores de sucesso imediato identificados na literatura são idade¹¹, sexo¹¹, área valvar mitral pré-procedimento^{49, 66, 68, 69}, grau de calcificação valvar^{66, 70} e o escore ecocardiográfico de Wilkins⁶⁹⁻⁷¹. Nosso grupo validou um novo escore em que a área valvar mitral $\leq 1,0 \text{ cm}^2$, deslocamento máximo dos folhetos da valva mitral $\leq 12 \text{ mm}$, razão da área comissural $\geq 1,25$ e envolvimento subvalvar foram importantes preditores de insucesso imediato do procedimento, aumentando, inclusive, a acurácia em predizer sucesso em 45% quando comparado ao escore de Wilkins⁴⁹.

As taxa de sobrevida livre de eventos são bastante variáveis na literatura, assim como os tempos de seguimento. Em seguimento médio de 11 anos, obteve-se taxa de 41,9% de desfecho combinado de morte, troca valvar cirúrgica ou necessidade de nova VMP⁶⁷. Em seguimento de 20 anos, observou-se taxa de 38,2% de sobrevida livre de reintervenção valvar⁷².

Vários estudos avaliaram os preditores de sobrevida livre de eventos em longo prazo após VMP. O acompanhamento de 243 pacientes pelo período médio de 3,2 anos determinou que a área valvar pós-VMP e o escore ecocardiográfico de Wilkins foram os melhores preditores de necessidade de troca valvar cirúrgica⁷³. Pesquisa conduzida com 329 pacientes pelo período médio de 9,1 anos constatou que a idade, área valvar mitral pós-VMP e abertura comissural foram os preditores independentes de desfecho combinado de morte, cirurgia ou nova valvoplastia. A área valvar mitral pós-procedimento $>1,8 \text{ cm}^2$ foi o melhor preditor de ausência de reestenose ou de desfecho clínico no seguimento⁶¹. Já entre 547 pacientes seguidos por tempo médio de nove anos o escore ecocardiográfico, a fibrilação atrial e a área valvar mitral $<1,8 \text{ cm}^2$ foram preditores independentes para morte, troca valvar, nova VMP ou classe funcional >3 ⁷⁴. Em 527 pacientes rastreados por 11,7 anos o sexo masculino, escore ecocardiográfico > 8 , área valvar mitral $< 1,75 \text{ cm}^2$ e fibrilação atrial foram preditores independentes de morte, troca valvar cirúrgica, nova VMP ou piora da classe funcional⁶⁷.

Outros importantes fatores prognósticos em longo prazo após VMP foram o grau de regurgitação mitral pós-procedimento^{49, 75}, o diâmetro do átrio esquerdo^{66, 76} e o grau de calcificação valvar⁶⁶.

Importante estudo acompanhou por 20 anos 912 pacientes pós-VMP com sucesso. Os autores identificaram que idade, classe funcional, sexo masculino, fibrilação atrial, calcificação valvar antes do procedimento, área valvar e gradiente transmitral pós-procedimento foram importantes preditores de eventos adversos¹⁰.

Em outra pesquisa, os resultados tardios da VMP foram avaliados em 1.024 pacientes, com idade média de 49 anos, confirmando que os três parâmetros pós-procedimento que predizem eventos foram área valvar, gradiente transvalvar e o grau de regurgitação mitral¹³. Em análise retrospectiva de 317 pacientes submetidos à VMP entre 1993 e 2015, 62% da população incluída estavam livres de eventos em 10,2 anos de acompanhamento⁷⁷.

Baseando-se nos estudos após a VMP, pode-se afirmar que os resultados imediatos são os principais determinantes de prognóstico em longo prazo. Entretanto, os parâmetros avaliados expressam o efeito direto da abertura valvar em termos anatômicos na redução da pressão atrial esquerda e gradientes transvalvares. A complacência atrial pode ser um marcador do impacto do alívio da obstrução valvar no remodelamento atrial e do leito vascular pulmonar e, portanto, com valor na predição de eventos adversos em longo prazo.

2.6 Complacência das câmaras esquerdas

A complacência das câmaras cardíacas é uma relação que se estabelece entre o volume presente nessa câmara e a pressão exercida por esse volume^{78, 79}. Assim, uma câmara é considerada pouco complacente quando qualquer pequena quantidade de volume que ali entra é capaz de produzir grandes alterações em sua pressão. A medida da complacência do átrio ou do ventrículo isoladamente só pode ser obtida por técnicas invasivas²². Com o ecocardiograma é possível obter uma medida não invasiva de um substituto das complacências isoladas: a complacência atrioventricular (C_n), que pode ser obtida pela fórmula $C_n = 1270 \times (\text{área valvar mitral pela planimetria} / \text{taxa de inclinação onda E do fluxo mitral (cm/s}^2\text{)})^{80}$. Esse parâmetro pode indicar a complacência atrial esquerda, mas apenas naqueles casos em que não coexistam condições que possam alterar a complacência do ventrículo esquerdo como doença coronariana, hipertensão arterial sistêmica ou mesmo o envelhecimento²².

Os termos complacência atrial, ventricular e atrioventricular são usados para definir as complacências do átrio esquerdo (C_a), ventrículo esquerdo (C_v) e como o átrio e ventrículo comportam-se como dois capacitores em série, os valores recíprocos da C_a e C_v são somados para se obter a complacência atrioventricular (C_{av})²².

As complacências atriais e ventriculares esquerdas isoladas obtêm-se com base nas seguintes fórmulas:

C_a (complacência atrial esquerda) = volume de ejeção/variação da pressão atrial esquerda durante a contração ventricular (pressão no pico da onda V – pressão no nadir do descenso X)

C_v (complacência ventricular esquerda) = volume de ejeção/variação da pressão ventricular esquerda durante o enchimento ventricular (pressão diastólica final – pressão diastólica inicial)

$$C_{av} \text{ (complacência atrioventricular)} = (1/C_a + 1/C_v)^{-1}.^{22}$$

Esta última fórmula é a maneira mais acurada de se calcular a complacência atrioventricular combinada e foi utilizada para validação dos valores obtidos pela fórmula não invasiva citada previamente⁸⁰.

2.6.1 Valor da complacência das câmaras esquerdas na estenose mitral

A complacência atrioventricular esquerda medida não invasivamente (C_n) está implicada na modulação da obstrução sobre a circulação pulmonar, contribuindo para a gravidade da apresentação clínica da estenose mitral. Estudos anteriores mostraram o valor dessa variável no desenvolvimento de hipertensão pulmonar e no prognóstico no contexto da estenose mitral. O QUADRO 2 lista os principais estudos dos últimos anos com as complacências.

Quadro 2 - Resumo dos principais artigos que avaliaram as complacências das câmaras esquerdas em pacientes com estenose mitral reumática

Estudos (autor e ano de publicação)	População incluída	Método	Achados relevantes
Sato <i>et al.</i> (1991) ⁸¹	21	Hemo	C _a tem correlação inversa com AVM, pressão e volume de AE
Schwammenthal <i>et al.</i> (2000) ³⁵	20	ECO	Correlação inversa entre C _n e níveis de PAP
Ko <i>et al.</i> (2001) ⁸²	47	Hemo	C _a e gradiente transmitral são preditores da pressão em AE
Li <i>et al.</i> (2005) ⁸³	26	ECO	C _n único preditor de PAP e pressão em AE
Choi <i>et al.</i> (2007) ²¹	32	ECO	Redução de C _n associa-se à redução de VO ₂ máx independente de AVM ou gradiente transmitral
Kim <i>et al.</i> (2008) ⁸⁴	26	ECO	C _n <4,0 mL/ mmHg foi preditor independente da necessidade de troca valvar
Guray <i>et al.</i> (2009) ⁴⁴	31	ECO	Grupo com pior CF tem menor C _n e maior PAP média, mesmo que AVM e gradiente sejam equivalentes
Mahfouz <i>et al.</i> (2013) ²⁰	150	ECO	C _n <3,75 mL/ mmHg foi preditor de melhora de função do VD
Nunes <i>et al.</i> (2013) ¹⁷	128	ECO	C _n <4,0 mL/ mmHg foi preditor da necessidade de intervenção valvar
Nunes <i>et al.</i> (2017) ¹⁹	427	ECO	C _n foi preditor de morte e necessidade de troca valvar ou nova VMP. Melhorou acurácia de modelo prognóstico
Al Daydamoni <i>et al.</i> (2017) ⁸⁵	80	ECO	C _n < 4,2 mL/ mmHg prediz maior HAP e menor redução de PAP pós-VMP
Athayde <i>et al.</i> (2019) ⁹	137	Hemo	C _a aumenta 64% e C _{av} aumenta 16% pós-VMP. C _v não se altera. Aumento de C _a é preditor independente de melhora de CF em seguimento de 6 meses
De Castro Faria <i>et al.</i> (2020) ⁴³	130	ECO	Correlação inversa entre C _n e níveis de PAP

AVM: área valvar mitral; C_n: complacência atrioventricular medida ao ecocardiograma; C_a: complacência atrial, C_v: complacência ventricular, C_{av}: complacência atrioventricular medida invasivamente ECO: ecocardiograma; Hemo: hemodinâmica; VMP: valvoplastia mitral percutânea; HAP: hipertensão arterial pulmonar; VO₂ máx: consumo máximo de oxigênio; CF: classe funcional; VD: ventrículo direito; PAP: pressão arterial pulmonar; AE: átrio esquerdo.

A medida de C_n ao ecocardiograma e a manometria de câmaras cardíacas direitas e esquerdas realizadas no mesmo dia em 26 pacientes submetidos à VMP por balão evidenciaram que a C_n foi o único preditor de elevação da pressão no átrio esquerdo bem como na artéria pulmonar. Marcadores clássicos, como a área valvar mitral, o gradiente transmitral e a dimensão do átrio esquerdo, não foram determinantes independentes das pressões obtidas invasivamente⁸³.

O aumento da pressão arterial pulmonar durante o exercício pode explicar a discrepância entre capacidade funcional e obstrução valvar. Em trabalho do nosso grupo incluindo 130 pacientes com estenose mitral foi detectada elevação de 72% na pressão sistólica da artéria pulmonar no pico do exercício. Essa elevação consistiu

em preditor independente de necessidade de intervenção valvar ou morte. Modelos prognósticos com o valor da pressão pulmonar durante esforço mostraram-se mais acurados que aqueles que incluíam apenas a pressão arterial pulmonar em repouso⁴³. Ainda, foi estabelecida clara correlação entre a complacência atrioventricular não invasiva e o grau de hipertensão pulmonar.

Outro estudo avaliou 80 pacientes em ritmo sinusal que foram submetidos à VMP e os distribuiu em um grupo com $C_n < 4,2$ mL/mmHg e outro com $C_n \geq 4,2$ mL/mmHg. O primeiro grupo apresentava maiores níveis de pressão arterial pulmonar e menos redução dessa pressão após a dilatação valvar⁸⁵. Outros pesquisadores também obtiveram, em 20 pacientes, boa correlação entre o valor de C_n e o grau de hipertensão pulmonar durante o exercício³⁵.

Os valores de C_n e de hipertensão pulmonar obtidas durante o exercício físico também se correlacionam com a capacidade funcional independente de alguns marcadores prognósticos clássicos da estenose mitral. Em 32 pacientes com EM grave e ventrículo esquerdo normal, o aumento da resistência vascular pulmonar, bem como a diminuição da complacência atrioventricular e da velocidade de pico do fluxo sistólico anular tricuspídeo, cursou com redução do consumo máximo de O_2 (VO_2 máx) independente dos valores de área valvar mitral, gradiente transmitral ou fibrilação atrial²¹.

Foram distribuídos 31 pacientes em grupos com classe funcional 1 e 2 (grupo I) e com classe funcional 3 e 4 (grupo II). Os do grupo II apresentaram maior pressão sistólica na artéria pulmonar e menor complacência atrioventricular (C_n) e menor velocidade de fluxo nas veias pulmonares, apesar de terem área valvar, gradiente transmitral e tamanho de átrio esquerdo similares aos dos pacientes do grupo I⁴⁴.

A clara correlação entre a complacência atrioventricular não invasiva (C_n) e o grau de hipertensão pulmonar, sobretudo ao esforço, bem como a capacidade funcional independente de marcadores prognósticos clássicos da estenose mitral, levou a estudos que passaram a considerar a primeira como marcador prognóstico.

Em 26 pacientes em seguimento de 24 meses, os achados foram de que $C_n < 4,0$ mL/mmHg foi um bom preditor da necessidade de troca ou plastia valvar. A sensibilidade da necessidade de intervenção aumentou de 63,6% para 81,8%

quando a Cn $<4,0$ mL/mmHg foi acrescentada à área valvar $<1,0$ cm² no modelo de predição⁸⁴.

No acompanhamento de 150 pacientes pós-valvoplastia mitral percutânea pelo período médio de 32 meses, houve substancial melhora da função do ventrículo direito, com redução da pressão sistólica na artéria pulmonar imediatamente após plastia. No entanto, a melhora desses parâmetros foi menos pronunciada nos pacientes que tinham Cn $<3,75$ mL/mmHg. Esse também se mostrou um bom valor de corte para discriminar entre pacientes com e sem desfecho de nova fibrilação atrial, necessidade de nova plastia, piora da função do ventrículo direito ou dilatação do átrio esquerdo com área sob a curva *receiver operating characteristic* (ROC) de 0,89²⁰.

Nosso grupo também realizou relevantes contribuições na avaliação de Cn como marcador prognóstico. Em 2013, 128 pacientes portadores de estenose mitral foram seguidos pelo período médio de 22 meses. Foram identificados 45 eventos (35%) de desfecho combinado de morte ou intervenção valvar. A Cn basal apresentou valor prognóstico adicional à classe funcional e à área valvar. A curva ROC mostrou que o valor de 4,0 mL/mmHg foi o de maior acurácia para diferenciar os grupos que precisavam ou não de intervenção¹⁷.

Em relevante pesquisa sobre o valor prognóstico de Cn, realizado por nosso grupo em conjunto com a *Massachusetts General Hospital* da *Harvard Medical School*, 427 pacientes submetidos à VMP foram acompanhados pelo período médio de 31 meses. Os desfechos medidos foram morte cardiovascular (primário) e um desfecho combinado de mortalidade geral e necessidade de troca valvar ou nova plastia (secundário). A incidência de morte foi de 4,1 mortes/100 pacientes-ano e de eventos combinados de 11,1 eventos/100 pacientes-ano. Cn foi um forte preditor independente de ambos os desfechos (*hazard ratio* [HR] 0,70, intervalo de confiança [IC] 95% 0,49–0,86 para morte cardiovascular; e HR 0,81 IC 95% 0,67–0,91 para desfecho secundário). A inclusão desse marcador no modelo de predição de eventos clínicos em cinco anos melhorou sua *performance* na predição de eventos¹⁹.

A complacência atrioventricular não invasiva tem correlação com a complacência das câmaras esquerdas, medida individualmente por método invasivo. No entanto, os coeficientes de concordância são apenas moderados ($r=0,60$; $p=$

0,002) e podem ser ainda menos acurados em condições que cursem com alterações da complacência ventricular esquerda^{17, 22, 35}.

Nosso grupo mede sistematicamente a complacência atrial esquerda (C_a), ventricular esquerda (C_v) e atrioventricular esquerda (C_{av}) em todos os pacientes submetidos à valvoplastia mitral percutânea. As complacências de câmaras esquerdas medidas invasivamente como marcador prognóstico na estenose mitral são muito menos estudadas que o seu substituto não invasivo.

A complacência atrial esquerda invasiva guarda importante correlação com a amplitude da onda V, como se pode inferir pela própria fórmula para sua obtenção. Há alguns trabalhos ressaltando a importância fisiológica da amplitude da onda V na determinação de marcadores clássicos prognósticos da estenose mitral. A medida dos parâmetros hemodinâmicos invasivos em 47 pacientes salientou que o gradiente transmitral ($\beta - 0,59$ $p < 0,01$) e a complacência atrial esquerda ($\beta - 0,26$ $p < 0,05$) foram os preditores independentes da pressão atrial esquerda⁸².

Avaliação hemodinâmica invasiva em 21 pacientes com estenose mitral em ritmo sinusal salientou que a complacência atrial esquerda aumenta à medida que a área valvar mitral diminui e à medida que o átrio esquerdo aumenta de volume e pressão⁸¹.

A onda V grande, assim como a complacência atrial não invasiva (C_n), também já foi relacionada a mais sintomas e pior capacidade funcional além de hipertensão arterial pulmonar. Medidas invasivas em 113 pacientes com estenose mitral em ritmo sinusal determinou que o gradiente transmitral e a onda V grande (>10 mmHg maior que a pressão média no átrio esquerdo) eram os principais preditores independentes de pressão sistólica na artéria pulmonar elevada⁸⁶.

Entre 28 pacientes, a onda V grande foi o principal preditor independente do tempo de exercício realizado pelos pacientes em teste de esteira máximo limitado por sintomas ($\beta - 5,77$ $p = 0,02$). Foi também mais importante que a área valvar mitral, a pressão sistólica na artéria pulmonar e a pressão média no átrio esquerdo⁸⁷.

O efeito da valvoplastia mitral percutânea no comportamento imediato dessas complacências medidas invasivamente foi descrito por trabalho previamente publicado pelo autor desta tese, como parte da dissertação de mestrado. Nesse trabalho, demonstrou-se aumento da complacência atrial e da complacência atrioventricular esquerda imediatamente após dilatação valvar. Houve aumento de

5,3 (*Interquartile range* - IQR 3,2–8,2) mL/mmHg para 8,7 (IQR 5,3–19,2) mL/mmHg na complacência atrial ($p < 0,001$) e aumento de 2,2 (IQR 1,6–3,4) para 2,8 (2,1–4,1) mL/mmHg na complacência atrioventricular esquerda ($p < 0,001$). A complacência ventricular esquerda não se alterou com o procedimento. Ainda, a melhora em C_a logo após a plastia foi um preditor independente de melhora da classe funcional após seis meses de seguimento. O gradiente transmitral pós-plastia e a não melhora da classe funcional foram os principais preditores do desfecho adverso⁹. Apesar da sua relevância no prognóstico, a complacência atrial esquerda medida invasivamente ainda não foi explorada. O presente estudo visa avaliar o impacto dessa variável na predição de eventos cardiovasculares em longo prazo seguindo o procedimento, ajustado por marcadores estabelecidos de valor prognóstico. O presente estudo foi desenhado para incluir maior número de pacientes em seguimento mais prolongado e com desfechos clínicos mais significativos.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Analisar o valor da complacência atrial esquerda medida imediatamente após valvoplastia mitral percutânea na predição de desfechos cardiovasculares adversos.

3.2 Objetivos específicos

- a) Identificar os preditores independentes de eventos adversos em longo prazo após valvoplastia mitral percutânea.
- b) Determinar o valor da redução os níveis séricos do peptídeo natriurético cerebral após a valvoplastia na predição de eventos adversos.

4 METODOLOGIA

4.1 Seleção dos pacientes

Trata-se de estudo observacional, prospectivo. Foram incluídos os pacientes encaminhados ao Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) para realização de valvoplastia mitral percutânea por balão no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2020. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4.1.1 Critérios de inclusão

- a) Idade entre 16 anos e 60 anos;
- b) estenose mitral significativa, com área valvar mitral $\leq 1,5 \text{ cm}^2$;
- c) indicação para intervenção valvar invasiva (sintomas ou repercussão hemodinâmica com pressão sistólica em artéria pulmonar em repouso $\geq 50 \text{ mmHg}$);
- d) morfologia valvar favorável à realização da valvoplastia;
- e) concordância voluntária e por escrito para participar do estudo.

4.1.2 Critérios de exclusão

- a) Outra valvopatia hemodinamicamente significativa;
- b) disfunção ventricular grave (FEVE $< 35\%$);
- c) gravidez;
- d) expectativa de vida < 12 meses.

4.2 Métodos

4.2.1 Valvoplastia mitral percutânea (VMP)

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

Os pacientes em ritmo sinusal e sem história de eventos cardioembólicos prévios e que, portanto, não estavam sob regime de anticoagulação ambulatorial foram submetidos rotineiramente à ecocardiografia transesofágica ao longo da semana como pacientes ambulatoriais e eram internados na manhã do dia do procedimento. O ecocardiograma transesofágico, nesses pacientes, tinha o objetivo de descartar trombo em apêndice atrial esquerdo. Por outro lado, até fevereiro de 2018 os pacientes que estavam em regime de anticoagulação plena eram internados cinco a sete dias antes do procedimento e tinham o derivado cumarínico suspenso na internação e substituído por heparina de baixo peso molecular que era mantida até o dia anterior ao procedimento. Após essa data, os pacientes sem histórico de evento cardioembólico eram internados no mesmo dia do procedimento após terem ficado cinco a sete dias sem o cumarínico e sem ponte de anticoagulação. Esses pacientes eram submetidos ao ecocardiograma transesofágico até 48 horas antes do procedimento. O procedimento de valvoplastia mitral percutânea por balão foi realizado no Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do HC/UFMG após oito horas de jejum.

Com o paciente em decúbito dorsal, foram obtidos acessos vasculares arterial e venoso em região femoral. Em casos selecionados, de acordo com decisão da equipe assistencial, o acesso arterial podia ser obtido em artéria radial direita. O procedimento foi sempre realizado sob anestesia local. Até janeiro de 2016 não eram utilizados sedativos. A partir dessa data os pacientes passaram a ser sedados conforme protocolo estabelecido em nosso serviço. A suplementação de oxigênio não era rotineira e só era realizada em casos de hipoxemia documentada (saturação arterial periférica de oxigênio - SpO₂ <92% ao monitor). Nesses casos, procurava-se manter o fluxo constante de modo a evitar significativas mudanças na oferta de oxigênio ao paciente. O procedimento seguiu as normas previamente descritas⁸⁸.

Após as punções, foi introduzido um cateter pela veia femoral direita, progredindo até a veia cava superior e depois até a artéria pulmonar, para medidas de pressão e colheita de sangue para exames laboratoriais (gasometria arterial, eritrograma e BNP), visando ao cálculo de variáveis hemodinâmicas descritas a seguir. Outro cateter foi introduzido na artéria femoral ou radial, via retrógrada, até a aorta ascendente, onde foram registradas suas pressões e colhida amostra para a dosagem de gasometria arterial. Posteriormente, o cateter progrediu até o ventrículo esquerdo, para registro de suas pressões. Então, esse cateter foi novamente posicionado na aorta ascendente, no nível da valva aórtica, para servir de parâmetro para a punção do septo interatrial. A punção do septo foi realizada e o cateter-balão dilatador foi posicionado dentro do átrio esquerdo, onde se registrou a pressão dentro dessa câmara simultaneamente ao registro da pressão no ventrículo esquerdo. Calculou-se então o gradiente transvalvar mitral, pela subtração da pressão média no átrio esquerdo com a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (gradiente transmitral = pressão no átrio esquerdo (PAE média) – PD2VE).

Utilizou-se exclusivamente o balão único de Inoue, que permite o controle preciso da extensão da dilatação, que foi então avançado através da valva mitral estenótica. Após o posicionamento do cateter na valva mitral, o segmento distal (no ventrículo esquerdo) foi dilatado, seguido pelo segmento proximal (no átrio esquerdo). Isso permite que o balão seja mantido em uma posição fixa, fazendo com que o seu segmento médio (segmento dilatador), após breve insuflação, produza adequada abertura do orifício valvar mitral estenótico. O tamanho do balão e o diâmetro final do segmento dilatador foram calculados baseados na altura do paciente^{89, 90}. Esse diâmetro servia como referência, sendo normalmente utilizados 2 mL a menos de solução em casos com área valvar mitral (AVM) muito estenótica (< 1,0 cm²), escore de Block desfavorável (>8) ou preditores de insucesso, como assimetria comissural ou calcificação excessiva do anel valvar^{91, 92}. Quando sem esses preditores, era usado 1 mL a menos da solução. Após cada dilatação valvar, o paciente era submetido à ecocardiografia transtorácica periprocedimento, que tinha dois objetivos principais:

- a) Determinar a área valvar mitral por planimetria.
- b) Determinar o grau de regurgitação valvar mitral pelo *color doppler*.

A área considerada ideal para a finalização do procedimento como bem-sucedido sofreu alterações nos últimos anos devido à evidência de melhor sobrevida livre de eventos em pacientes que ficavam com área valvar mitral $>1,76 \text{ cm}^2$ ^{67, 93}. A partir da obtenção desses dados o resultado de cada dilatação era classificado nas seguintes categorias

- a) Área valvar mitral satisfatória ($>1,76 \text{ cm}^2$ e em alguns casos selecionados, $>1,5 \text{ cm}^2$) sem aumento no grau de regurgitação mitral: dilatação era considerada bem-sucedida e procedimento era finalizado;
- b) área valvar mitral $\leq 1,76 \text{ cm}^2$ e em alguns casos selecionados $\leq 1,5 \text{ cm}^2$ com significativo aumento da regurgitação mitral, que se tornava ao menos moderada a grave e não era comissural: procedimento era interrompido e considerado sem sucesso;
- c) área valvar mitral $\leq 1,76 \text{ cm}^2$ e em casos selecionados $\leq 1,5 \text{ cm}^2$ sem significativo aumento da regurgitação mitral ou com aumento apenas discreto a moderado e, sobretudo, se predominantemente comissural: dilatação era considerada insuficiente. Acrescentava-se mais 1 mL de solução ao balão e realizava-se nova dilatação. Esse procedimento era repetido até que fossem obtidos os resultados a ou b.

Foram colhidas amostras de sangue (3-4 mL cada) em tronco da artéria pulmonar e aorta, antes e imediatamente após a realização da valvoplastia, para dosagem de gases arteriais e saturação de oxigênio. Foi também colhida uma amostra de sangue venoso para dosagem de eritrograma e para cálculo do débito cardíaco pelo método de Fick⁹⁴ e de peptídeo natriurético cerebral (BNP).

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

- a) Pressão sistólica, diastólica e média em artéria pulmonar;
- b) pressão sistólica, diastólica inicial e diastólica final dos ventrículos direito e esquerdo;
- c) pressão contínua em átrio direito e esquerdo;
- d) pressão sistólica, diastólica e média em aorta.

Foram realizados os cálculos das complacências atrial, ventricular e atrioventricular esquerdas pré e pós-procedimento de acordo com as seguintes fórmulas^{22, 80, 94}.

DC (débito cardíaco):

$$DC = VO_2 \times 1000 / 1,36 \times Hb (\text{Sat. } O_2 \text{ aorta} - \text{Sat. } O_2 \text{ AP}) \text{ (L/min)}$$

Ca (Complacência atrial esquerda):

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

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

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

Cv (Complacência ventricular esquerda):

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

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

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

Cav (Complacência átrio ventricular):

$$Cav = (1 / C_a + 1 / C_v)^{-1} \text{ (mL/mmHg)}$$

VS (Volume sistólico):

$$VS = \text{débito cardíaco (DC)} / \text{frequência cardíaca (FC)} \times 1.000 \text{ (mL)}$$

Sendo: DC= débito cardíaco; SC= superfície corpórea; Hb= hemoglobina sérica; Sat. O₂= saturação de oxigênio; AP= artéria pulmonar

Após 24 horas de realização do procedimento era colhida amostra de sangue venoso em veia periférica (5 mL) para dosagem sérica de BNP.

4.2.2 Ecocardiograma

Os pacientes com indicação estabelecida de valvoplastia mitral percutânea por balão foram submetidos ao ecocardiograma transesofágico 48 horas antes do procedimento, independentemente do ritmo ou de eventos cardioembólicos prévios (ecocardiograma pré-procedimento). Novo exame, dessa vez transtorácico, era realizado 48 horas após o procedimento (ecocardiograma pós-procedimento) e, finalmente, outro exame, também transtorácico, era realizado cerca de seis meses após a valvoplastia (ecocardiograma de seguimento).

4.3 Cálculo das complacências de câmaras cardíacas esquerdas - particularidades

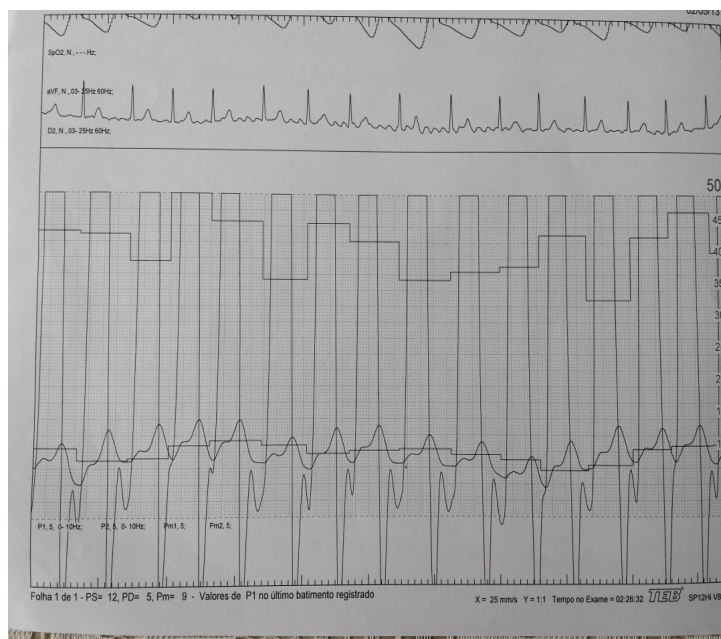
Todas as pressões invasivas obtidas durante o procedimento foram registradas em polígrafo, impressas e devidamente identificadas.

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

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

A variação da pressão no átrio esquerdo foi medida considerando-se o valor obtido pela subtração do valor da pressão no nadir do descenso X do valor da pressão no pico da onda V⁸². Aplicando esse conceito ao ciclo cardíaco, está-se considerando o aumento da pressão no átrio esquerdo causado pelo influxo de sangue proveniente das veias pulmonares no momento em que a valva mitral está fechada durante a contração ventricular.

Figura 5: Registro simultâneo de pressões em câmaras esquerdas obtidas durante valvoplastia mitral percutânea imediatamente após a dilatação valvar



Fonte: do autor.

4.4 Cálculo amostral

Para o cálculo amostral, baseou-se nos resultados preliminares em que a prevalência de eventos adversos foi de 18%. A complacência atrial esquerda foi dicotomizada e valores inferiores a 4 mL/mmHg foram definidos como baixa complacência atrial. Considerando que complacência atrial esquerda baixa imediatamente após a valvoplastia mitral percutânea apresenta *hazard ratio* de aproximadamente dois na predição do desfecho combinado de morte e troca valvar, obteve-se amostra de 324 pacientes. O erro alfa foi de 0,05, com poder estatístico de 80%.

4.5 Considerações éticas

Para a participação no estudo, independentemente da assistência, os pacientes receberam os esclarecimentos sobre o estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A). As Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos do Conselho Nacional

de Saúde, Resolução 196/96, foram seguidas. Todos os pacientes receberam os resultados dos exames realizados e as orientações pertinentes.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais sob o parecer número ETIC 412/06 (ANEXO A).

5 RESULTADOS

5.1 Artigo - Left atrial compliance after percutaneous mitral valvuloplasty is an independent predictor of long-term cardiovascular events

Guilherme Rafael Sant'Anna Athayde, MD^{a,b}; Igor Ferreira de Sales, MD^{a,b}; Lucas Lodi-Junqueira, MD; PhD^b; Tati Guerra Pezzini Alves^b, Sammy Elmariah, MD, MPH^c; Marta Eugenia Alcici, MD^{a,b}; Frederico Vargas Botinha Macedo^b; Breno Camargos Mucelli Spalao^b, Jose Luiz Padilha da Silva, PhD^d; Timothy C Tan, MD, PhD^e; Judy Hung, MD^e; Robert A Levine, MD, FACC^e; Maria Carmo Pereira Nunes, MD, PhD^{a,b}

Institutions

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

b: Hospital das Clínicas, School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

c: Division of Cardiology, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

d: Department of Statistics, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

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

Corresponding author: Prof. Maria Carmo P Nunes

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

Av. Professor Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, 30130-100 – Belo Horizonte, MG, Brazil

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

E-mail: mcarmo@waymail.com.br

INTRODUCTION

Rheumatic heart disease (RHD) is an important cause of mortality and morbidity in low- to mid-income countries, where it accounts for over a million premature deaths annually. Its most common manifestation is the mitral stenosis with commissural fusion and leaflet mobility reduction determining a left atrial pressure overload, pulmonary congestion and symptoms^{95, 96}.

Percutaneous mitral valvuloplasty (PMV) is the preferred therapeutic method in the rheumatic mitral stenosis⁹⁷. The important determinants of prognosis after the procedure are mean transmitral gradient and mitral valve area⁹⁸. However, there is significant evidence of discordance between clinical and hemodynamic parameters post- valvuloplasty, indicating that other factors may play a role in hemodynamic improvement after PMV.

Net atrioventricular compliance (C_n) is a known factor that modulates the impact of stenosis on pulmonary circulation, contributing to the overall severity of the mitral stenosis beyond anatomic valve obstruction itself^{83, 85}. We previously showed that baseline C_n was a strong predictor of cardiovascular death in patients with mitral stenosis undergoing PMV, independent of patient characteristics and post procedural data. However, C_n was calculated by Doppler echocardiography and it expresses net left atrial and ventricular compliance, which is not equal to left atrial compliance alone as it is influenced by ventricular compliance.

Left atrial compliance (C_a) can only be estimated invasively; hence it is less established as a prognostic factor^{17, 22, 35}. In our previous study we found that C_a improved after PMV whereas left ventricular compliance did not change. Additionally, the improvement in the C_a was the most important predictor of improvement in functional class at 6 month follow- up⁹. Therefore, C_a measured after PMV may be useful in predicting long-term cardiovascular events. In this study we sought to determine the additional value of post-procedural C_a in predicting long-term cardiovascular events.

METHODS

Patient selection

We prospectively enrolled consecutive patients who were referred for PMV due to severe symptomatic rheumatic mitral stenosis (MS) between January 2012 and December 2020 at Hospital das Clínicas of the Federal University of Minas Gerais (HC- UFMG). It included those symptomatic patients with mitral valve area $<1.5 \text{ cm}^2$ who were suitable for the procedure. Exclusion criteria included other hemodynamically significant valve diseases, severe ventricular dysfunction defined by ejection fraction $< 35\%$ and life expectancy < 12 months. This study was approved by the institutional ethics committee. We obtained written informed consent from all patients.

Echocardiographic and hemodynamic evaluation

Transthoracic echocardiography was performed before the procedure and within 48 hours after PMV using commercially available ultrasound systems according to the recommendations of the American Society of Echocardiography⁹⁹. A comprehensive evaluation of the mitral valve morphology was assessed as previously described. The mitral valve area was measured by direct planimetry at the parasternal short axis view, and the continuous wave Doppler used to assess transmitral diastolic pressure gradients gradient. The severity of mitral and tricuspid regurgitation was evaluated according to current guideline¹⁰⁰. Measurement of the systolic pulmonary artery pressure was based on the maximal velocity of the tricuspid regurgitation. Left atrial volume was assessed by the biplane area-length method from apical 2 and 4-chamber views.

Transesophageal echocardiography was performed in all patients before the procedure to exclude left atrial and left atrial appendage thrombus. All the measurements were based on an average of three measurements for patients in sinus rhythm and five for patients in atrial fibrillation (AF).

Commissural opening was assessed qualitatively in the post procedural echocardiogram in a parasternal short-axis view from a detailed echocardiographic examination with multiple scanning of the entire mitral valve apparatus from the left ventricle to the left atrium, as previously described¹⁰¹.

Percutaneous mitral valvuloplasty

PMV was performed using the stepwise Inoue balloon technique, under echocardiographic guidance¹⁰². Standard hemodynamic measurements of the right and left heart pressures were performed before and immediately after the procedure using a commercially available polygraph (TEB Instruments). Blood samples from aorta and pulmonary artery were collected for calculation of cardiac index according to the Fick method¹⁰³. Based on these data we made the following calculations:

- a) $CO = VO_2 \times 1000 / 1.36 \times Hb (\text{Sat. O}_2 \text{ aorta} - \text{Sat. O}_2 \text{ pulmonary artery})$
(L/min)
- b) $SV = CO / \text{heart rate} \times 1000$ (mL)
- c) $Ca = SV / \text{LA pressure rise during ventricular systole (peak of the V wave} - \text{nadir of the X descent)}$ (mL/mmHg).
- d) $Cv = SV / \text{left ventricular pressure rise during ventricular diastole (end diastolic LV pressure} - \text{initial diastolic LV pressure)}$ (mL/mmHg)
- e) $Cav = (1/Ca + 1/Cv)^{-1}$ (mL/mmHg)*

*CO, cardiac output; BSA, body surface area; Hb, hemoglobin; Sat. O₂, oxygen saturation; SV, systolic volume; Ca, LA compliance; Cv, left ventricular compliance; Cav, net atrioventricular compliance. The LA and left ventricular pressure variations were measured in continuous and simultaneous pressure recordings of these chambers - as an average of five sequential beats if patient was in sinus rhythm and ten beats if patient was in atrial fibrillation - obtained in a scale of 0.5 mmHg/mm¹⁰⁴.

These measurements and calculations were made by two investigators who were unaware of the clinical data of the subjects. We also calculated a correlation coefficient between the measurements performed by the same investigator in two different occasions as well as between the two investigators to determine the reproducibility intra and interobserver of those measurements.

Blood samples were also obtained immediately before the dilatation from the pulmonary artery as well as 24 hours after the procedure from peripheral venous puncture for measuring the B- type natriuretic peptide (BNP) levels. These samples were stored in chilled tubes containing protease inhibitors and were measured using

standard radioimmunoassay.

Endpoint definition

The long-term outcome was a composite endpoint of cardiovascular death or need for mitral valve replacement. Outcome data were obtained from clinic follow-up appointments and by contacting family members in case the patient has died. Patients who underwent valve replacement were censored at the time of the surgery and death after surgery was not considered.

Statistical analysis

Continuous variables are presented as a mean \pm SD or median and interquartile range (IQR), and categorical variables are presented as absolute values and percentages. Cox proportional hazards regression models were performed to identify independent predictors of cardiovascular events. In order to test the incremental value of post-procedural C_a over well-known prognostic variables, two Cox regression models were performed. In the first multivariable model, prespecified variables either at baseline or after PMV were selected to the model. At baseline, the variables included were age, functional class, and atrial fibrillation. Variables selected post-PMV were mitral valve area, mean gradient, mitral and tricuspid regurgitation severity, pulmonary artery pressure, and left atrial pressure.

In the second Cox regression model, C_a was added to the model with previous variables that were significantly associated with events. Subsequently, a head-to-head comparison of both model performances was performed. The Akaike information criterion (AIC), and the Bayesian information criterion (BIC) were calculated for each model, where lower values indicate a better model. The global goodness of fit of the models was evaluated by likelihood ratio tests. A significant p value in this test means that adding a new variable to the model significantly improves the accuracy of the model.

Multiple imputation techniques were used for substitution of missing variables, especially to predict missing values of C_a that potentially biased regression coefficients and prediction. Specifically, multiple imputations were generated via the Multivariate Imputation by Chained Equations (MICE) procedure. Each of the 100

complete datasets generated were analyzed using Cox proportional hazards models to obtain the estimates of interest.

Reproducibility of C_a was assessed by the intra-class correlation coefficients for repeated measures in a random sample of 10 patients. Inter-observer agreement was evaluated using the Bland-Altman method.

Statistical analysis was performed in the Statistical Package for Social Sciences for Windows, version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) and R for Statistical Computing version 2.15.1 (R Foundation, Vienna, Austria).

RESULTS

Baseline characteristics

Among 341 patients initially selected, 29 were excluded after the procedure (27 due to severe mitral regurgitation, 1 patient had cardiac tamponade and 1 patient was pregnant), and 312 were included. The flow chart of the study population is shown in Figure 1.

The mean age of the patients was 45 ± 12 years and 264 (85%) were female. The majority of the patients were in functional class II and III (73%). Atrial fibrillation was present in 95 patients (30%) at enrollment and 21 (7%) had previous cerebrovascular embolic events. The medications most frequently used were beta-blockers (78% of cases) followed by diuretics (74% of cases). PMV had previously been performed in 49 patients (16%).

The baseline clinical and echocardiographic characteristics of the study population according to events are summarized in Table 1. There were substantial baseline clinical differences between the 254 patients who did not experience an event in the follow up and the 58 who did. The patients who had an endpoint event were older, more symptomatic, used more diuretics and had more atrial fibrillation and systemic hypertension. There was no difference in the BNP serum levels prior to the PMV in the two groups. Patients who had an endpoint event had larger left and right atrium and smaller non-invasive atrioventricular compliance and they also had worst right ventricular function indexes as well as greater mitral and tricuspid regurgitation. On the other hand the classic prognostic factors associated with

prognosis in mitral stenosis like MVA, transmitral gradient and systolic pulmonary artery pressure prior to PMV were not different between the two groups.

The echocardiographic features after PMV are shown in Table 2. We noticed that the MVA and transmitral gradients were better in the group without event. This group also had better RV function, smaller LA and less mitral and tricuspid regurgitation. Although we could not define the commissural opening in 15% of the patients we could still detect that it was more common among those who did not experience an event.

The hemodynamic parameters pre procedure were not significantly different between the groups with and without event. On the other hand, after the PMV the LA pressure becomes lower among those without event as the cardiac index becomes higher. The pressures in the left ventricle and in the pulmonary artery did not differ between the groups. Finally, the left atrial compliance (C_a) was lower among those who experienced an event. The BNP levels were significantly lower among those who did not experience a cardiovascular event. Table 3 shows the difference in the hemodynamic parameters pre and post PMV in the two groups as well as the BNP levels.

Predictors of cardiovascular events

There were 58 events (12 cardiovascular deaths and 46 mitral valve replacement) during the median follow-up of 3.2 years (varying from 1 month to 8 years). The rate of primary endpoint was 5.97 events/ 100 patient-years.

We were able to identify which parameters were independent predictors of the survival free from death or the need for valve replacement. Older age, smaller mitral valve area, no significant change in BNP serum levels and lower C_a values were all independent predictors of the endpoint. Atrial fibrillation and the post procedure transmitral gradient were not independent predictors in our sample. In summary, low C_a was a more powerful predictor of survival free from cardiovascular event than other classical prognostic factor. Table 4 and Figures 2 A and 2B display the multivariate analysis of independent predictors of events.

Additionally, a head-to-head comparison of the models performance in predicting adverse cardiovascular events was assessed. The Akaike information criterion (AIC), and the Bayesian information criterion (BIC) were lower in the model

that included C_a . AIC and BIC values of the model with C_a were 333 and 343 whereas without this variable were 338 and 346, respectively, indicating that the model with C_a was a better model. Similarly, a likelihood ratio test indicated that the model including C_a had better accuracy in predicting events than the model including other prognostic variables ($P = 0.010$). The area under the receiver-operating characteristics curves (AUC) showed that the AUC increased slightly from 0.79 to 0.82

Reproducibility

We have previously assessed the reproducibility for C_a measurements between the 2 independent observers that showed a high level of agreement. The intraclass correlation coefficients were 0.992 for interobserver and 0.998 for intraobserver variability⁹. We also evaluated the inter and intraobserver agreement using the Bland-Altman statistic, which showed a good reproducibility.

DISCUSSION

This study included a large cohort of patients with rheumatic mitral stenosis undergoing PMV in a contemporary era. Despite procedural success, the event rate of death and need for valve replacement was 5.97 events/ 100 patient- years, which is similar to other data available¹⁹. Long-term events can be predicted by age and post-procedural variables, including valve area, severity of tricuspid regurgitation, delta of BNP, and C_a . Post-procedural left atrial pressure, a direct measure of immediate results of the procedure, does not appear to determine event-free survival at long-term follow-up. In contrast, C_a not only determines left atrial pressure but also reflects intrinsic compliance of this chamber, which in turn contributes to the overall severity of the stenosis and prognosis.

In a previous study including 427 patients undergoing PMV, the cardiovascular mortality rate was 4.1 deaths per 100 patient- years and 11.1 overall events per 100 patient- years¹⁹. This study highlighted that C_n measured by echocardiogram at baseline was a strong predictor of both cardiovascular death and adverse outcome in patients with mitral stenosis undergoing PMV. However, in this study all patients were included, regardless of the PMV immediate results. Indeed, late outcome differs

according to the quality of the immediate results. In the present study, the patients who developed severe MR in whom early surgery is recommended were excluded. On the other hand, a suboptimal valve area post-PMV was not considered an exclusion criterion. Hence, repeat PMV was not included as an endpoint.

Several studies have shown different prognostic factors associated with a long-term follow up after PMV. Age, mitral valve area greater than or equal 1.8 cm^2 and the Wilkins score were the most important determinants of events in the literature^{10, 61, 67, 74}. Other factors have also been demonstrated such as left atrial size and the degree of mitral regurgitation^{49, 66, 75, 76}. In our study, mitral regurgitation was not associated with events as patients who developed severe regurgitation were excluded. Previous studies on long-term event-free survival after PMV have included different populations which limit accurate analysis of the predictive factors. For prediction of late events, patients with poor immediate results should not be included. The high number of events reported in previous studies may reflect the consequences of immediate results.

Baseline patient characteristics that express long-lasting disease have been reported to be associated with long-term events, including age, New York Heart Association (NYHA) functional class, atrial fibrillation, previous commissurotomy, and pulmonary artery pressure^{10, 12, 13, 19, 105-107}.

Prognostic value of left atrial compliance

C_n is more extensively studied as a prognostic factor, which is considered a modulator of hemodynamic response to the mitral stenosis. There is a clear correlation between C_n and the pulmonary artery pressure. Lower C_n values are associated with greater pulmonary artery pressure. These patients also experienced lower functional capacity^{21, 35, 43, 85, 108}. It is also clear that C_n is an independent predictor of the need for valve intervention. Patients with $C_n < 4.0 \text{ mL/mmHg}$ usually have higher risk for valve intervention^{17, 19, 108}.

However, C_n may be influenced by several conditions that affect left ventricular compliance. On the other hand, C_a determined invasively, is not influenced by conditions that change the left ventricular compliance such as old age or systemic hypertension²².

In our study we did not identify significant difference in the pulmonary artery pressure between the groups with and without event whereas C_a was more strongly correlated to the endpoint than this classic prognostic marker.

We previously showed that an increase in the left atrial compliance (C_a) by 64% and the left atrio-ventricular compliance (C_{av}) by 16% immediately after the procedure. It has also showed that the increase in C_a predicted better functional class at 6 month follow up⁹. In the present study we showed the prognostic impact of C_a at long-term events, which expresses that C_a may be an important prognostic marker, adding additional information to other classic factors assessed after the PMV, especially pulmonary artery pressure.

Finally our findings highlight that C_a is more than a simple marker of mitral stenosis severity. This parameter reflects overall hemodynamic consequences of valve obstruction. Low C_a leads to higher pressures in the left atrium and in the pulmonary vasculature for the same degree of mitral stenosis. Therefore, it is expected that patient who have lower C_a at baseline will experience worse prognosis. In addition, those patients who maintain a low C_a after the relief of obstruction following PMV are at increased risk for cardiovascular event at long term follow up.

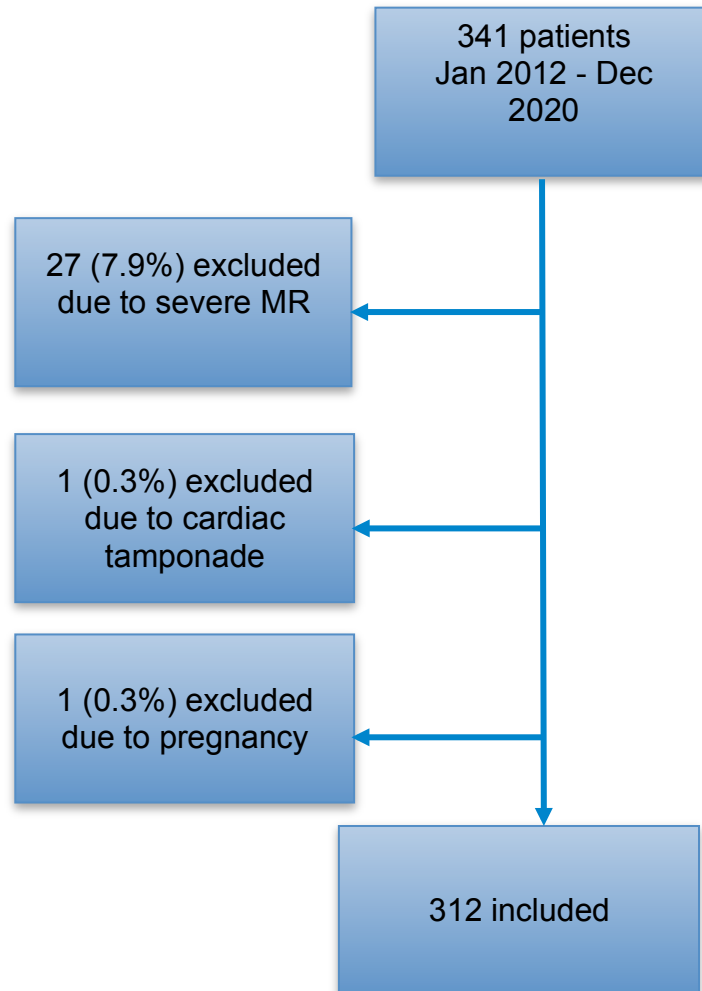
Limitations

This study has several limitations. First it is a single center and all the procedures and calculations were made by a single team. Nevertheless, the observers who performed the calculations were blinded to clinical data and there was also a good inter and intraobserver agreement. Second, only the patients who developed severe MR were excluded from the analysis whereas moderate MR could have impacted on the value of C_a post procedure. Finally the study was observational in nature and some non-anticipated biases are inherent to the nature of the design.

CONCLUSIONS

Left atrial compliance post PMV is an independent predictor of cardiovascular event at a long term follow up. The inclusion of left atrial compliance to the model with age and post-procedural valve area, tricuspid regurgitation severity and delta of

BNP resulted in significant improvement in model performance to predict adverse events.

FIGURE LEGENDS**Figure 1:** Study population flow chart.

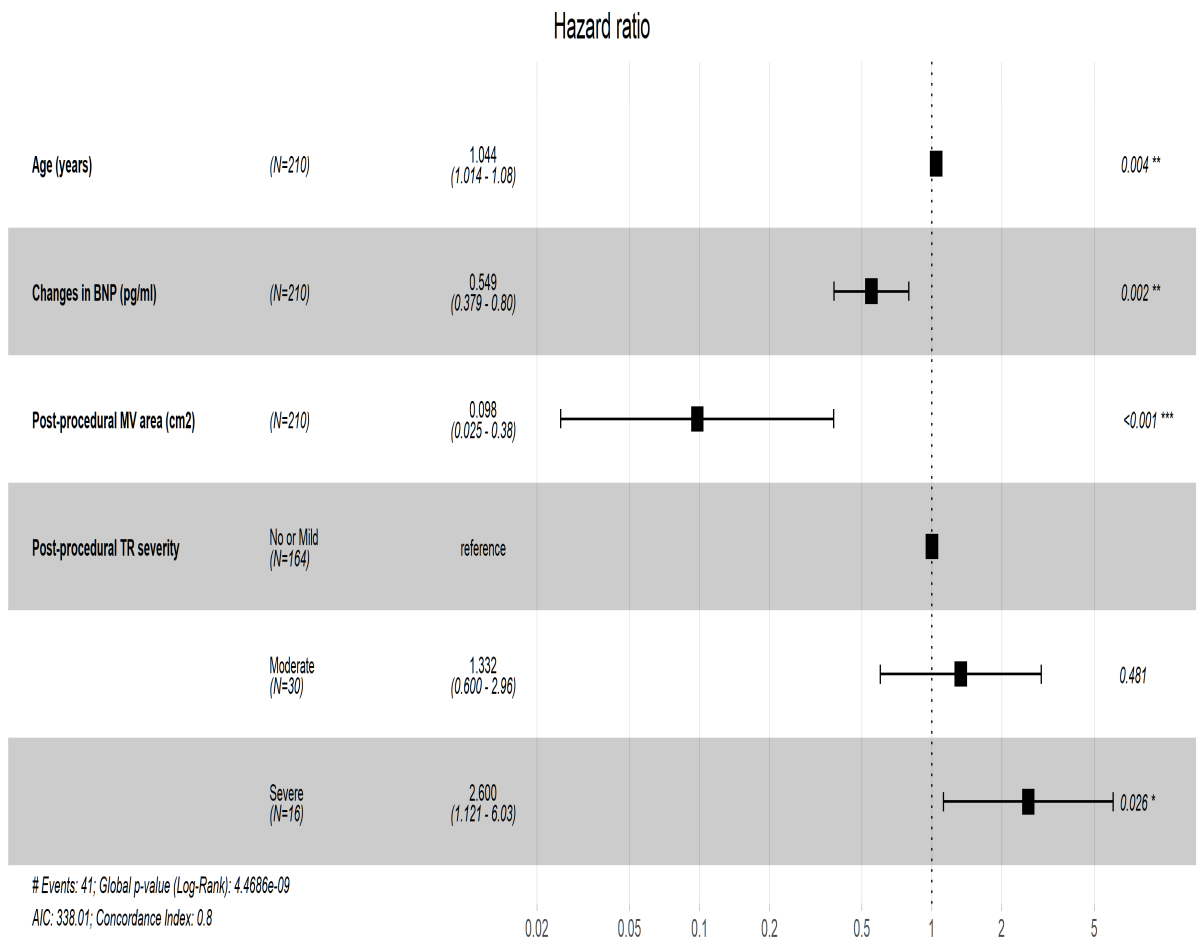


Figure 2A: Forest plot showing the associated factors with adverse cardiovascular events in the multivariable Cox regression analysis – without C_a .

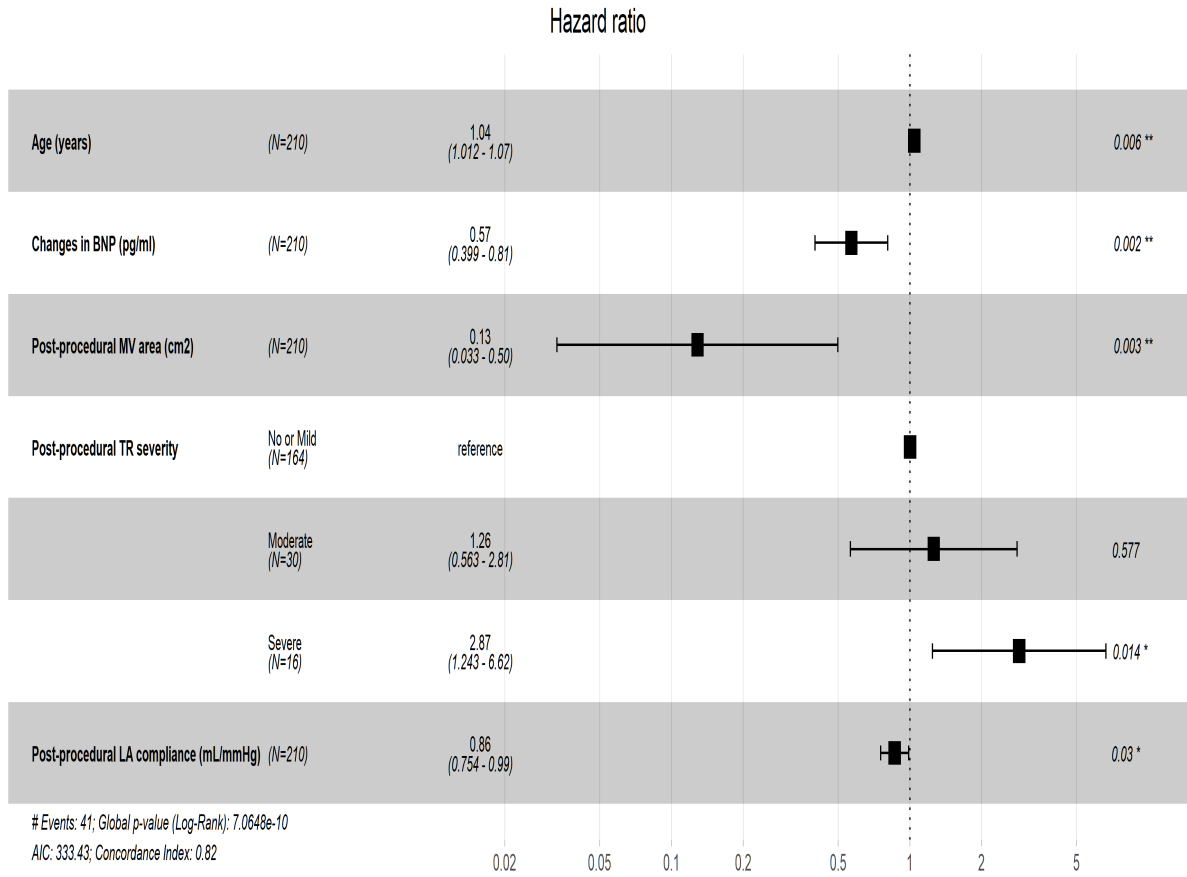


Figure 2B: Forest plot showing the associated factors with adverse cardiovascular events in the multivariable Cox regression analysis – with C_a .

Tables

Table 1: Baseline predictors of adverse outcome at long-term follow-up

	No events (n = 254)	Events (n = 58)	Unadjusted	
			HR (95% CI)	P value
Before the procedure				
Age (years)	43.8 ± 11.9	50.0 ± 11.6	1.049 (1.026 - 1.073)	<0.001
Age >55 years	46 (18)	18 (31)	2.371 (1.353-4.155)	0.003
Sex	Female	52 (90)	Reference	
	Male	6 (10)	0.551 (0.235-1.288)	0.169
NYHA functional class	I-II	25 (43)	Reference	
	III-IV	33 (57)	2.623 (1.542-4.462)	<0.001
Right-sided heart failure	61 (24)	26 (45)	2.207 (1.284-3.794)	0.004
Prior MV intervention	Commissurotomy	17 (29)	2.595 (1.448-4.651)	0.001
	PMV	15 (26)	1.527 (0.834 -2.797)	0.170
Atrial fibrillation	74 (29)	22 (38)	1.887 (1.104-3.228)	0.020
Heart rate (bpm)	70.5 ± 13.9	71.2 ± 12.8	1.008 (0.989 -1.028)	0.414
Systemic hypertension	51 (20)	20 (35)	1.983 (1.148-3.427)	0.014
Anticoagulation therapy	86 (34)	23 (40)	1.493 (0.879-2.536)	0.138
Diuretics	185 (73)	52 (90)	3.308 (1.418-7.715)	0.006
BNP (pg/ml)	167 (104-307)	164 (89-263)	1.000 (0.999-1.001)	0.795
Echocardiographic variables				
Mitral valve area (cm ²)	0.99 (0.26)	0.98 (0.23)	0.797 (0.283-2.241)	0.667
Peak gradient (mmHg)	19.6 ± 6.9	18.1 ± 5.8	0.983 (0.943-1.025)	0.425
Mean gradient (mmHg)	11.5 ± 4.9	9.6 ± 3.7	0.947 (0.889 -1.009)	0.092
C _n (mL/mmHg)	4.8 ± 1.6	4.2 ± 1.4	0.783 (0.642-0.955)	0.016
C _n ≤ 4 (mL/mmHg)	85 (33)	29 (51)	1.726 (1.010-2.948)	0.036
Left atrial AP diameter (mm)	50.1 ± 7.3	53.3 ± 7.0	1.055 (1.025-1.086)	<0.001
Left atrial volume (mL/m ²)	61.1 ± 22.9	63.9 ± 29.6	1.005 (0.996-1.014)	0.293
Right atrial area (cm ²)	16.8 ± 5.5	21.08 ± 10.8	1.080 (1.050-1.110)	<0.001
Echocardiographic score	7.2 ± 1.4	8.1 ± 1.2	1.540 (1.298-1.827)	<0.001
Maximal leaflet displacement (mm)	15.0 ± 2.5	13.6 ± 2.4	0.816 (0.728-0.915)	0.001
SPAP (mmHg)	48.6 ± 19.1	44.0 ± 14.5	0.988 (0.970-1.006)	0.182
Moderate MR	5 (2)	6 (10)	2.534 (1.082-5.936)	0.032
Moderate or severe TR	39 (15)	17 (30)	1.907 (1.075-3.383)	0.027
RV contractility*	Preserved	34 (58)	Reference	
	Impaired	24 (42)	1.793 (1.043-3.082)	0.035
Tricuspid annular motion (mm)	17.8 ± 3.6	17.1 ± 4.2	0.960 (0.905-1.020)	0.185
RV peak systolic velocity (cm/s)	10.4 ± 2.1	9.8 ± 2.2	0.857 (0.757-0.970)	0.015

*RV contractility assessed qualitatively, categorized in normal, mild, moderate or severe dysfunction.

Table 2: Echocardiographic data immediately after PMV predictors of adverse outcomes

	No events (n = 254)	Events (n = 58)	Unadjusted	
			HR (95% CI)	P value
Mitral valve area (cm ²)	1.72 ± 0.27	1.48 ± 0.29	0.032 (0.012-0.081)	<0.001
Peak gradient (mmHg)	10.9 ± 3.7	14.0 ± 5.2	1.118 (1.058-1.181)	<0.001
Mean gradient (mmHg)	5.0 ± 2.6	6.5 ± 2.6	1.082 (1.029-1.138)	0.002
Left atrial AP diameter (mm)	47.3 ± 7.4	51.4 ± 6.1	1.059 (1.026-1.093)	<0.001
Left atrial volume (mL/m ²)	57.1 ± 19.4	61.8 ± 21.9	1.017 (1.003-1.031)	0.015
Moderate MR	34 (13)	17 (29)	1.912 (1.003-3.646)	0.041
Moderate or severe TR	42 (16)	26 (45)	3.399 (1.932-5.979)	<0.001
Commissural opening *	No	17 (38)	Reference	
	Yes	29 (63)	0.486 (0.243-0.974)	0.042
SPAP (mmHg)	35.7 ± 12.3	37.6 ± 9.4	1.003 (0.977-1.029)	0.839
RV contractility	Preserved	38 (66)	Reference	
	Impaired	20 (34)	1.919 (1.082-3.405)	0.026
Tricuspid annular motion (mm)	18.3 ± 3.2	17.2 ± 3.8	0.934 (0.876-0.996)	0.037
RV peak systolic velocity (cm/s)	10.3 ± 2.1	9.8 ± 2.1	0.874 (0.766-0.997)	0.045

Peak systolic velocity at the tricuspid annulus.

* In 15% of the cases (47 patients), commissural opening was not defined by the echocardiographic examination after the procedure.

Table 3: Hemodynamic data pre and post PMV associated with adverse outcomes

	No events (n = 254)	Events (n = 58)	Unadjusted HR (95% CI)	
Pre-procedural hemodynamic data				
Left atrial pressure (mmHg)	22 (16-28)	23 (17-30)	1.011 (0.974-1.049)	0.573
Right atrial pressure (mmHg)	6 (5-9)	6.5 (5-12)	1.066 (1.008-1.128)	0.026
SPAP (mmHg)	46 (37-60)	48 (40-60)	0.994 (0.978-1.010)	0.474
MPAP (mmHg)	30 (23-41)	32.5 (24-38)	0.996 (0.972-1.020)	0.731
LV systolic pressure (mmHg)	119 (104-130)	120 (110-142)	1.006 (0.994-1.018)	0.322
LV end-diastolic pressure (mmHg)	10 (8-12)	12 (8-16)	1.047 (0.986-1.111)	0.135
Cardiac index (L/min/m ²)	2.3 (1.9-2.8)	2.2 (1.9-2.8)	0.763 (0.511-1.138)	0.184
Transpulmonary pressure gradient (mmHg)	8 (4-15)	8 (5-13)	0.980 (0.929-1.034)	0.463
Pulmonary vascular resistance (wood unit)	2.1 (1.2-4.1)	1.8 (0.8-3.0)	0.932 (0.812-1.070)	0.318
Left atrial compliance (C _a ,mL/mmHg)	4.9 (3.1-7.3)	4.1 (2.6-8.5)	0.945 (0.865-1.033)	0.215
LV compliance (C _v ,mL/mmHg)	5.4 (3.7-7.3)	4.6 (2.6-7.5)	0.966 (0.886-1.052)	0.426
Net AV compliance (C _{av} , mL/mmHg)	2.4 (1.8-3.5)	2.0 (1.5-3.2)	0.860 (0.676-1.094)	0.220
After the procedure				
Left atrial pressure (mmHg)	15 (11-18)	19 (15-22)	1.066 (1.020-1.114)	0.004
Right atrial pressure (mmHg)	6 (4-8)	7 (5-12)	1.076 (1.017-1.139)	0.011
SPAP (mmHg)	40 (32-47)	43 (32-50)	0.997 (0.974-1.021)	0.811
MPAP (mmHg)	24 (19-30)	28 (21-34)	1.006 (0.974-1.039)	0.711
LV systolic pressure (mmHg)	120 (110-140)	129 (110-150)	1.008 (0.996-1.021)	0.198
LV end-diastolic pressure (mmHg)	12 (8-14)	12 (10-18)	1.043 (0.980-1.109)	0.184
Cardiac index (L/min/m ²)	2.4 (1.9-2.9)	2.2 (1.9-2.7)	0.595 (0.387-0.916)	0.018
Transpulmonary pressure gradient (mmHg)	9 (5-12)	8 (3-14)	0.990 (0.927 -1.058)	0.768
Pulmonary vascular resistance (wood unit)	2.2 (1.2-3.2)	2.0 (1.0-3.5)	1.054 (0.935-1.190)	0.389
Left atrial compliance (C _a ,mL/mmHg)	7.3 (4.7-11.8)	6.0 (3.9-10.3)	0.932 (0.883-0.983)	0.010
LV compliance (C _v ,mL/mmHg)	4.9 (3.6-6.4)	3.8 (2.7-6.1)	0.967 (0.891-1.049)	0.416
Net AV compliance (C _{av} , mL/mmHg)	2.8 (2.1-4.1)	2.2 (1.7-3.7)	0.801 (0.639-1.006)	0.056
BNP (pg/ml)	92 (51-166)	142 (72-245)	1.002 (1.001-1.003)	0.001

Transpulmonary pressure gradient (TPG) was calculated as the difference between mean pulmonary artery pressure (mPAP) and pulmonary artery wedge pressure (PAWP), which is commonly used to distinguish “passive” (TPG ≤12 mm Hg) from “reactive” pulmonary hypertension (TPG>12 mm Hg).

Pulmonary vascular resistance was calculated using the following formula: Pulmonary vascular resistance (PVR) = (mPAP – mean PCWP)/Cardiac output (CO) AV = atrioventricular.

Table 4: Independent predictors of long-term adverse outcomes after percutaneous mitral valvuloplasty (multivariable Cox regression analysis)

Variables	Hazard ratio	95% CI	p value
Age (years)*	1.042	1.012 - 1.072	0.005
Post-procedural MV area (cm ²) †	0.813	0.706 - 0.935	0.003
Post-procedural mean gradient (mmHg)	1.047	0.942 - 1.163	0.393
Changes in BNP (pg/ml) ‡	0.567	0.399 - 0.806	0.001
Post-procedural tricuspid regurgitation severity	2.869	1.243 - 6.623	0.013
Post-procedural left atrial compliance (mL/mmHg)	0.862	0.754 - 0.985	0.029

*At baseline.

† Mitral valve area by planimetry, hazard ratio per 0.1 cm² increase.

‡ Calculated using this formula: Pre-Post/Pre.

REFERÊNCIAS:

1. Who technical report series. *Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO expert consultation on rheumatic fever and rheumatic heart disease*. 2001;1:1 - 120
2. Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, Karthikeyan G, Beaton A, Bukhman G, Forouzanfar MH, Longenecker CT, Mayosi BM, Mensah GA. Global, regional, and national burden of rheumatic heart disease, 1990–2015. *New England Journal of Medicine*. 2017;377:713-722
3. Bocchi EA, Guimaraes G, Tarasoutshi F, Spina G, Mangini S, Bacal F. Cardiomyopathy, adult valve disease and heart failure in south america. *Heart*. 2009;95:181-189
4. Selzer A, Cohn KE. Natural history of mitral stenosis: A review. *Circulation*. 1972;45:878-890
5. Kasalicky J, Hurych J, Widimsky J, Dejdar R, Metys R, Stanek V. Left heart haemodynamics at rest and during exercise in patients with mitral stenosis. *British heart journal*. 1968;30:188-195
6. 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
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, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice G. 2014 aha/acc guideline for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2438-2488
8. Cribier A, Eltchaninoff H, Koning R, Rath PC, Arora R, Imam A, El-Sayed M, Dani S, Derumeaux G, Benichou J, Tron C, Janorkar S, Pontier G, Letac B. Percutaneous mechanical mitral commissurotomy with a newly designed metallic valvulotome: Immediate results of the initial experience in 153 patients. *Circulation*. 1999;99:793-799
9. Athayde GRSA, Nascimento BR, Elmariah S, Lodi-Junqueira L, Soares JR, Saad GP, da Silva JLP, Tan TC, Hung J, Palacios IF. Impact of left atrial compliance

- improvement on functional status after percutaneous mitral valvuloplasty. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2019;93:156-163
10. Bouleti C, Iung B, Laouenan C, Himbert D, Brochet E, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Garbarz E, Cormier B, Michel PL, Mentre F, Vahanian A. Late results of percutaneous mitral commissurotomy up to 20 years: Development and validation of a risk score predicting late functional results from a series of 912 patients. *Circulation*. 2012;125:2119-2127
 11. Cruz-Gonzalez I, Sanchez-Ledesma M, Sanchez PL, Martin-Moreiras J, Jneid H, Rengifo-Moreno P, Inglessis-Azuaje I, Maree AO, Palacios IF. Predicting success and long-term outcomes of percutaneous mitral valvuloplasty: A multifactorial score. *The American journal of medicine*. 2009;122:581 e511-589
 12. 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
 13. 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
 14. Rifaie O, Ismail M, Nammas W. Immediate and long-term outcome of redo percutaneous mitral valvuloplasty: Comparison with initial procedure in patients with rheumatic mitral restenosis. *Journal of interventional cardiology*. 2010;23:1-6
 15. Vahanian A, Michel PL, Cormier B, Ghanem G, Vitoux B, Maroni JP, Cazaux P, Acar J. Immediate and mid-term results of percutaneous mitral commissurotomy. *European heart journal*. 1991;12 Suppl B:84-89
 16. Wang A, Krasuski RA, Warner JJ, Pieper K, Kisslo KB, Bashore TM, Harrison JK. Serial echocardiographic evaluation of restenosis after successful percutaneous mitral commissurotomy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:328-334
 17. Nunes MC, Hung J, Barbosa MM, Esteves WA, Carvalho VT, Lodi-Junqueira L, Fonseca Neto CP, Tan TC, Levine RA. Impact of net atrioventricular compliance on clinical outcome in mitral stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:1001-1008

18. Rodrigues I, Branco L, Patrício L, Bernardes L, Abreu J, Cacela D, Galrinho A, Ferreira R. Long-term follow up after successful percutaneous balloon mitral valvuloplasty. *The Journal of heart valve disease*. 2017;26:659-666
19. Nunes MCP, Tan TC, Elmariah S, Lodi-Junqueira L, Nascimento BR, do Lago R, da Silva JLP, Reis RCP, Zeng X, Palacios IF. Net atrioventricular compliance is an independent predictor of cardiovascular death in mitral stenosis. *Heart*. 2017;103:1891-1898
20. Mahfouz RA, Elawady W, Hossein E, Yosri A. Impact of atrioventricular compliance on clinical outcome of patients undergoing successful percutaneous balloon mitral valvuloplasty. *Echocardiography*. 2013;30:1187-1193
21. Choi EY, Shim J, Kim SA, Shim CY, Yoon SJ, Kang SM, Choi D, Ha JW, Rim SJ, Jang Y, Chung N. Value of echo-doppler derived pulmonary vascular resistance, net-atrioventricular compliance and tricuspid annular velocity in determining exercise capacity in patients with mitral stenosis. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2007;71:1721-1727
22. Thomas JD, Wilkins GT, Choong CY, Abascal VM, Palacios IF, Block PC, Weyman AE. Inaccuracy of mitral pressure half-time immediately after percutaneous mitral valvotomy. Dependence on transmitral gradient and left atrial and ventricular compliance. *Circulation*. 1988;78:980-993
23. Sociedade Brasileira de C. [brazilian guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of rheumatic fever]. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93:3-18
24. Terreri MT, Ferraz MB, Goldenberg J, Len C, Hilario MO. Resource utilization and cost of rheumatic fever. *The Journal of rheumatology*. 2001;28:1394-1397
25. Veasy LG, Tani LY, Daly JA, Korgenski K, Miner L, Bale J, Kaplan EL, Musser JM, Hill HR. Temporal association of the appearance of mucoid strains of streptococcus pyogenes with a continuing high incidence of rheumatic fever in utah. *Pediatrics*. 2004;113:e168-e172
26. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney Jr JM, Kaplan EL, Schwartz RH. Practice guidelines for the diagnosis and management of group a streptococcal pharyngitis. *Clinical Infectious Diseases*. 2002:113-125
27. Gemechu T, Mahmoud H, Parry EH, Phillips DI, Yacoub MH. Community-based prevalence study of rheumatic heart disease in rural ethiopia. *European journal of preventive cardiology*. 2017;24:717-723

28. Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *Lancet*. 2012;379:953-964
29. Zuhlke L, Engel ME, Karthikeyan G, Rangarajan S, Mackie P, Cupido B, Mauff K, Islam S, Joachim A, Daniels R, Francis V, Ogendero S, Gitura B, Mondo C, Okello E, Lwabi P, Al-Kebisi MM, Hugo-Hamman C, Sheta SS, Haileamlak A, Daniel W, Goshu DY, Abdissa SG, Desta AG, Shasho BA, Begna DM, ElSayed A, Ibrahim AS, Musuku J, Bode-Thomas F, Okeahialam BN, Ige O, Sutton C, Misra R, Abul Fadl A, Kennedy N, Damasceno A, Sani M, Ogah OS, Olunuga T, Elhassan HH, Mocumbi AO, Adeoye AM, Mntla P, Ojji D, Mucumbitsi J, Teo K, Yusuf S, Mayosi BM. Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: The global rheumatic heart disease registry (the remedy study). *European heart journal*. 2015;36:1115-1122a
30. Waller BF, Howard J, Fess S. Pathology of mitral valve stenosis and pure mitral regurgitation--part i. *Clinical cardiology*. 1994;17:330-336
31. Roberts WC, Perloff JK. Mitral valvular disease. A clinicopathologic survey of the conditions causing the mitral valve to function abnormally. *Annals of internal medicine*. 1972;77:939-975
32. Remenyi B, ElGuindy A, Smith SC, Jr., Yacoub M, Holmes DR, Jr. Valvular aspects of rheumatic heart disease. *Lancet*. 2016;387:1335-1346
33. Gorlin R, Gorlin SG. Hydraulic formula for calculation of the area of the stenotic mitral valve, other cardiac valves, and central circulatory shunts. I. *American heart journal*. 1951;41:1-29
34. Yamamoto K, Ikeda U, Mito H, Fujikawa H, Sekiguchi H, Shimada K. Endothelin production in pulmonary circulation of patients with mitral stenosis. *Circulation*. 1994;89:2093-2098
35. Schwammenthal E, Vered Z, Agranat O, Kaplinsky E, Rabinowitz B, Feinberg MS. Impact of atrioventricular compliance on pulmonary artery pressure in mitral stenosis: An exercise echocardiographic study. *Circulation*. 2000;102:2378-2384
36. Hugenholz PG, Ryan TJ, Stein SW, Abelmann WH. The spectrum of pure mitral stenosis. Hemodynamic studies in relation to clinical disability. *The American journal of cardiology*. 1962;10:773-784
37. Chandrashekhara Y, Westaby S, Narula J. Mitral stenosis. *Lancet*. 2009;374:1271-1283

38. Esteves WAM, Lodi-Junqueira L, Soares JR, Sant'Anna Athayde GR, Goebel GA, Carvalho LA, Zeng X, Hung J, Tan TC, Nunes MCP. Impact of percutaneous mitral valvuloplasty on left ventricular function in patients with mitral stenosis assessed by 3d echocardiography. *International journal of cardiology*. 2017;248:280-285
39. Ozdemir AO, Kaya CT, Ozdol C, Candemir B, Turhan S, Dincer I, Erol C. Two-dimensional longitudinal strain and strain rate imaging for assessing the right ventricular function in patients with mitral stenosis. *Echocardiography*. 2010;27:525-533
40. Sagie A, Freitas N, Padial LR, Leavitt M, Morris E, Weyman AE, Levine RA. Doppler echocardiographic assessment of long-term progression of mitral stenosis in 103 patients: Valve area and right heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;28:472-479
41. Wood P. An appreciation of mitral stenosis. I. Clinical features. *British medical journal*. 1954;1:1051-1063; contd
42. Otto CM, Davis KB, Reid CL, Slater JN, Kronzon I, Kisslo KB, Bashore TM. Relation between pulmonary artery pressure and mitral stenosis severity in patients undergoing balloon mitral commissurotomy. *Am J Cardiol*. 1993;71:874-878
43. de Castro Faria SC, Costa HS, Hung J, de Miranda Chaves AG, de Oliveira FAP, da Silva JLP, Esteves WAM, Tan TC, Levine RA, Nunes MCP. Pulmonary artery systolic pressure response to exercise in patients with rheumatic mitral stenosis: Determinants and prognostic value. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2020;33:550-558
44. Guray Y, Demirkan B, Karan A, Guray U, Boyaci A, Korkmaz S. Left atrial compliance and pulmonary venous flow velocities are related to functional status in patients with moderate-to-severe mitral stenosis. *Echocardiography*. 2009;26:1173-1178
45. Otto CM. *Textbook of clinical echocardiography e-book*. Elsevier Health Sciences; 2013.
46. Catherine MO. *Valvular heart disease: A companion to braunwald's heart disease, 4e*. Braunwald's Series, ELSEVIER, Saunders; 2013.
47. Wunderlich NC, Beigel R, Siegel RJ. Management of mitral stenosis using 2d and 3d echo-doppler imaging. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2013;6:1191-1205

48. Nunes MC, Nascimento BR, Lodi-Junqueira L, Tan TC, Athayde GR, Hung J. Update on percutaneous mitral commissurotomy. *Heart*. 2016;102:500-507
49. Nunes MCP, Tan TC, Elmariah S, do Lago R, Margey R, Cruz-Gonzalez I, Zheng H, Handschumacher MD, Inglessis I, Palacios IF. 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
50. 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
51. Reis G, Motta MS, Barbosa MM, Esteves WA, Souza SF, Bocchi EA. Dobutamine stress echocardiography for noninvasive assessment and risk stratification of patients with rheumatic mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:393-401
52. Olesen KH. The natural history of 271 patients with mitral stenosis under medical treatment. *British heart journal*. 1962;24:349-357
53. Otto CM, Bonow RO. Doença valvar cardíaca. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E, eds. *Braunwald tratado de doenças cardiovasculares*. São Paulo: Elsevier; 2010:1713-1733.
54. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD, Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management I. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2002;347:1825-1833
55. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW. 2014 aha/acc/hrs guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines and the heart rhythm society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e1-76
56. Perez-Gomez F, Salvador A, Zumalde J, Iriarte JA, Berjon J, Alegria E, Almeria C, Bover R, Herrera D, Fernandez C. Effect of antithrombotic therapy in patients with mitral stenosis and atrial fibrillation: A sub-analysis of naspeaf randomized trial. *European heart journal*. 2006;27:960-967

57. Orrange SE, Kawanishi DT, Lopez BM, Curry SM, Rahimtoola SH. Actuarial outcome after catheter balloon commissurotomy in patients with mitral stenosis. *Circulation*. 1997;95:382-389
58. Cequier A, Bonan R, Serra A, Dyrda I, Crepeau J, Dethy M, Waters D. Left-to-right atrial shunting after percutaneous mitral valvuloplasty. Incidence and long-term hemodynamic follow-up. *Circulation*. 1990;81:1190-1197
59. Trevino AJ, Ibarra M, Garcia A, Uribe A, de la Fuente F, Bonfil MA, Feldman T. Immediate and long-term results of balloon mitral commissurotomy for rheumatic mitral stenosis: Comparison between inoue and double-balloon techniques. *American heart journal*. 1996;131:530-536
60. Nunes MCP, Levine RA, Braulio R, Pascoal-Xavier MA, Elmariah S, Gomes NFA, Soares JR, Esteves WAM, Zeng X, Dal-Bianco JP. Mitral regurgitation after percutaneous mitral valvuloplasty: Insights into mechanisms and impact on clinical outcomes. *Cardiovascular Imaging*. 2020;13:2513-2526
61. 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
62. Stefanadis C, Dernellis J, Stratos C, Tsiamis E, Vlachopoulos C, Toutouzas K, Lambrou S, Pitsavos C, Toutouzas P. Effects of balloon mitral valvuloplasty on left atrial function in mitral stenosis as assessed by pressure-area relation. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:159-168
63. Cormier B, Vahanian A, Iung B, Porte JM, Dadez E, Lazarus A, Starkman C, Acar J. Influence of percutaneous mitral commissurotomy on left atrial spontaneous contrast of mitral stenosis. *The American journal of cardiology*. 1993;71:842-847
64. Arat N, Altay H, Korkmaz S, Ilkay E. The effect of baseline pulmonary artery pressure on right ventricular functions after mitral balloon valvuloplasty for rheumatic mitral stenosis: A tissue doppler imaging study. *Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi : Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir*. 2008;36:223-230
65. Burger W, Brinkies C, Illert S, Teupe C, Kneissl GD, Schrader R. Right ventricular function before and after percutaneous balloon mitral valvuloplasty. *Int J Cardiol*. 1997;58:7-15

66. Bouleti C, Iung 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
67. Tomai F, Gaspardone A, Versaci F, Ghini AS, Altamura L, De Luca L, Gioffrè G, Gioffrè PA. Twenty year follow-up after successful percutaneous balloon mitral valvuloplasty in a large contemporary series of patients with mitral stenosis. *International journal of cardiology*. 2014;177:881-885
68. Korkmaz Ş, Demirkan B, Güray Y, Yılmaz MB, Aksu T, Şaşmaz H. Acute and long-term follow-up results of percutaneous mitral balloon valvuloplasty: A single-center study. *Anatolian Journal of Cardiology/Anadolu Kardiyoloji Dergisi*. 2011;11
69. Farman MT, Khan N, Sial JA, Saghir T, Ashraf T, Rasool SI, Zaman KS. Predictors of successful percutaneous transvenous mitral commissurotomy using the bonhoeffer multi-track system in patients with moderate to severe mitral stenosis: Can we see beyond the wilkins score? *Anatolian journal of cardiology*. 2015;15:373
70. Babu DS, Ranganayakulu KP, Rajasekhar D, Vanajakshamma V, Kumar TP. Assessment of mitral valve commissural morphology by transoesophageal echocardiography predicts outcome after balloon mitral valvotomy. *Indian heart journal*. 2013;65:269-275
71. Chmielak Z, Kłopotowski M, Demkow M, Konka M, Hoffman P, Kukuła K, Kruk M, Witkowski A, Rużyło W. Percutaneous mitral balloon valvuloplasty beyond 65 years of age. *Cardiology journal*. 2013;20:44-51
72. Bouleti C, Iung B, Himbert D, Brochet E, Messika-Zeitoun D, Détaint D, Garbarz E, Cormier B, Vahanian A. Reinterventions after percutaneous mitral commissurotomy during long-term follow-up, up to 20 years: The role of repeat percutaneous mitral commissurotomy. *European heart journal*. 2013;34:1923-1930
73. Zimmet AD, Almeida AA, Harper RW, Smolich JJ, Goldstein J, Shardey GC, Smith JA. Predictors of surgery after percutaneous mitral valvuloplasty. *The Annals of thoracic surgery*. 2006;82:828-833
74. Fawzy ME. Long-term results up to 19 years of mitral balloon valvuloplasty. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*. 2009;17:627-633
75. Jneid H, Cruz-Gonzalez I, Sanchez-Ledesma M, Maree AO, Cubeddu RJ, Leon ML, Rengifo-Moreno P, Otero JP, Inglessis I, Sanchez PL. 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
76. Kim KH, Kim YJ, Shin DH, Chang SA, Kim HK, Sohn DW, Oh BH, Park YB. Left atrial remodelling in patients with successful percutaneous mitral valvuloplasty: Determinants and impact on long-term clinical outcome. *Heart*. 2010;96:1050-1055
 77. Braiteh N, Zgheib A, Kashou AH, Dimassi H, Ghanem G. Immediate and long-term results of percutaneous mitral commissurotomy: Up to 15 years. *American journal of cardiovascular disease*. 2019;9:34
 78. Suga H. Importance of atrial compliance in cardiac performance. *Circulation research*. 1974;35:39-43
 79. Alexander J, Jr., Sunagawa K, Chang N, Sagawa K. Instantaneous pressure-volume relation of the ejecting canine left atrium. *Circulation research*. 1987;61:209-219
 80. Flachskampf FA, Weyman AE, Guerrero JL, Thomas JD. Calculation of atrioventricular compliance from the mitral flow profile: Analytic and in vitro study. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19:998-1004
 81. Sato S, Kawashima Y, Hirose H, Nakano S, Matsuda H, Shimasaki Y. Clinical study of left atrial compliance and left atrial volume in mitral stenosis. *Japanese circulation journal*. 1991;55:481-486
 82. Ko YG, Ha JW, Chung N, Shim WH, Kang SM, Rim SJ, Jang Y, Cho SY, Kim SS. Effects of left atrial compliance on left atrial pressure in pure mitral stenosis. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2001;52:328-333
 83. Li M, Dery JP, Dumesnil JG, Boudreault JR, Jobin J, Pibarot P. Usefulness of measuring net atrioventricular compliance by doppler echocardiography in patients with mitral stenosis. *The American journal of cardiology*. 2005;96:432-435
 84. Kim H-K, Kim Y-J, Hwang S-J, Park J-S, Chang H-J, Sohn D-W, Oh B-H, Park Y-B. Hemodynamic and prognostic implications of net atrioventricular compliance in patients with mitral stenosis. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008;21:482-486
 85. Al-Daydamony MM, Moustafaa TM. Net atrioventricular compliance can predict persistent pulmonary artery hypertension after percutaneous mitral balloon commissurotomy. *Journal of the Saudi Heart Association*. 2017;29:276-282

86. Ha J-W, Chung N, Jang Y, Kang W-C, Kang S-M, Rim S-J, Shim W-H, Cho S-Y, Kim SS. Is the left atrial v wave the determinant of peak pulmonary artery pressure in patients with pure mitral stenosis? *The American journal of cardiology*. 2000;85:986-991
87. Park S, Ha J-W, Ko Y-G, Kim J, Kang S-M, Rim S-J, Jang Y, Chung N, Shim W-H, Cho S-Y. Magnitude of left atrial v wave is the determinant of exercise capacity in patients with mitral stenosis. *The American journal of cardiology*. 2004;94:243-245
88. Inoue K, Owaki T, Nakamura T, Kitamura F, Miyamoto N. Clinical application of transvenous mitral commissurotomy by a new balloon catheter. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1984;87:394-402
89. Feldman T, Herrmann HC, Inoue K. Technique of percutaneous transvenous mitral commissurotomy using the inoue balloon catheter. *Catheterization and cardiovascular diagnosis*. 1994;Suppl 2:26-34
90. Inoue K. [technique of percutaneous transvenous mitral commissurotomy (ptmc)]. *Kokyu to junkan. Respiration & circulation*. 1990;38:533-545
91. Mahfouz RA, Elawady W, Goda M, Moustafa T. Redo scoring for prediction of success of redo-percutaneous balloon mitral valvuloplasty in patients with mitral restenosis. *The Journal of heart valve disease*. 2017;26:537-546
92. Gajjala OR, Durgaprasad R, Velam V, Kayala SB, Kasala L. New integrated approach to percutaneous mitral valvuloplasty combining wilkins score with commissural calcium score and commissural area ratio. *Echocardiography*. 2017;34:1284-1291
93. Kim D, Chung H, Nam J-H, Park DH, Shim CY, Kim J-S, Chang H-J, Hong G-R, Ha J-W. Predictors of long-term outcomes of percutaneous mitral valvuloplasty in patients with rheumatic mitral stenosis. *Yonsei medical journal*. 2018;59:273-278
94. Godfrey S, Silverman M, Wolf E, Zeidifard E. Reproducibility of the indirect (co 2) fick method for the calculation of cardiac output. *Journal of Physiology*. 1972;222:89P-90P
95. Zühlke L, Engel ME, Karthikeyan G, Rangarajan S, Mackie P, Cupido B, Mauff K, Islam S, Joachim A, Daniels R. Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: The global rheumatic heart disease registry (the remedy study). *European heart journal*. 2015;36:1115-1122
96. Remenyi B, ElGuindy A, Smith Jr SC, Yacoub M, Holmes Jr DR. Valvular aspects of rheumatic heart disease. *The Lancet*. 2016;387:1335-1346

97. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIdO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, Santis Ad, Fernandes JRC, Pires LJT, Spina GS. Atualização das diretrizes brasileiras de valvopatias–2020. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2020;115:720-775
98. 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, Members AATF. 2014 aha/acc guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2014;129:e521-643
99. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T. 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;16:233-271
100. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL, Scientific Document Committee of the European Association of Cardiovascular I. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: An executive summary from the european association of cardiovascular imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2013;14:611-644
101. Messika-Zeitoun D, Blanc J, Iung B, Brochet E, Cormier B, Himbert D, Vahanian A. Impact of degree of commissural opening after percutaneous mitral commissurotomy on long-term outcome. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2009;2:1-7
102. Inoue K, Owaki T, Nakamura T, Kitamura F, Miyamoto NJTJot, surgery c. Clinical application of transvenous mitral commissurotomy by a new balloon catheter. 1984;87:394-402
103. Godfrey S, Silverman M, Wolf E, Zeidifard E. Reproducibility of the indirect (co 2) fick method for the calculation of cardiac output. *The Journal of physiology*. 1972;222:89P-90P
104. 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. *Heart*. 1988;60:299-308
105. 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
106. Fawzy ME, Hegazy H, Shoukri M, El Shaer F, ElDali A, Al-Amri M. Long-term clinical and echocardiographic results after successful mitral balloon valvotomy and predictors of long-term outcome. *Eur Heart J*. 2005;26:1647-1652
107. 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. *Am J Cardiol*. 2009;104:1122-1127
108. Kim HK, Kim YJ, Hwang SJ, Park JS, Chang HJ, Sohn DW, Oh BH, Park YB. Hemodynamic and prognostic implications of net atrioventricular compliance in patients with mitral stenosis. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2008;21:482-486



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

Parecer nº. ETIC 528/08

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

DECISÃO

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

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

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

Apêndice A

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participar de uma Pesquisa Clínica

TÍTULO:

Comportamento das funções ventriculares esquerda e direita imediatamente após a realização da valvuloplastia mitral percutânea em portadores de estenose mitral reumática.

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

OBJETIVO:

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

RESUMO:

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

PROCEDIMENTO:

A sua participação neste estudo requer que você compareça ao Hospital das Clínicas da UFMG, como seria normal acontecer, independentemente da participação no estudo. Antes e depois da valvuloplastia, você realizará ecocardiograma transtorácico, um exame praticamente indolor e inócuo. A valvuloplastia é um procedimento necessário para o seu caso, independentemente de você participar ou não deste estudo. A diferença será que, durante a realização deste procedimento, faremos algumas medidas das pressões com um cateter em seu coração, que também seriam necessárias independentemente de você participar deste estudo. Durante a valvuloplastia, iremos colher duas amostras do seu sangue, de pequena quantidade, que serão colhidas dos próprios cateteres, sem necessidade de outra punção, não acarretando portando nenhum desconforto adicional.

DESCONFORTO:

O ecocardiograma, você já o realizou, é um exame inócuo, podendo ocasionar apenas discreto dolorimento no tórax devido a compressão do transdutor, sendo geralmente muito bem tolerado. A valvuloplastia é um procedimento feito sob anestesia local, também usualmente bem tolerado, sendo que usualmente você poderá sentir um desconforto apenas

durante a punção para anestesia. As medidas das pressões e coleta do sangue não ocasionarão nenhum desconforto.

BENEFÍCIOS:

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

CONFIDENCIALIDADE:

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

DESLIGAMENTO:

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

CONTATO COM PESQUISADOR:

Pode ser feito pelo telefone 33079437 ou 33079438(Setor de cardiologia Hospital das Clínicas da UFMG). Caso tenha alguma dúvida sobre os seus direitos como paciente de pesquisa, você deverá ligar para o Comitê de Ética e Pesquisa Humana, Av. Pres. Antônio Carlos, 6627- Unidade Administrativa II – 2º andar – Sala 2005, CEP: 31.270-901 – BH-MG, Telefax (31) 34094592-email: coep@prpq.ufmg.br

CONSENTIMENTO:

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

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____

Ass. do paciente ou responsável: _____

Ass. da 1ª testemunha: _____

Ass. da 2ª testemunha: _____

Ass. do pesquisador: _____