

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Infectologia e Medicina Tropical

Igor Ferreira de Sales

VALOR PROGNÓSTICO DA REDUÇÃO DA
PRESSÃO DIASTÓLICA ARTERIAL PULMONAR NOS
PACIENTES SUBMETIDOS À VALVOPLASTIA MITRAL PERCUTÂNEA

Belo Horizonte
Dezembro de 2023

Igor Ferreira de Sales

**VALOR PROGNÓSTICO DA REDUÇÃO DA
PRESSÃO DIASTÓLICA ARTERIAL PULMONAR NOS
PACIENTES SUBMETIDOS À VALVOPLASTIA MITRAL PERCUTÂNEA**

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

Linha de Pesquisa: Cardiologia Tropical.

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

Belo Horizonte

Dezembro de 2023

Sales, Igor Ferreira de.
SA163v Valor prognóstico da redução da Pressão Diastólica Arterial Pulmonar nos pacientes submetidos à Valvoplastia Mitral Percutânea [recursos eletrônicos]. / Igor Ferreira de Sales. - - Belo Horizonte: 2023.

62f.: il. Formato:

PDF.

Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

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. Valvuloplastia com Balão. 3. Hipertensão Pulmonar. 4. Morte Súbita Cardíaca. 5. Cardiologia. 6. Dissertação Acadêmica. I. Nunes, Maria do Carmo Pereira. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WG 343

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



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

ATA DE DEFESA DE TESE

Às **14:30** horas do dia 05 de dezembro de 2023, realizou-se a defesa híbrida na sala 526, 5º andar da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, sessão pública para a 222ª defesa de tese de **IGOR FERREIRA DE SALES**, número de registro 2019715559, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS DA SAÚDE. A presidência da sessão coube a professora **MARIA DO CARMO PEREIRA NUNES**, orientadora. Inicialmente, a presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: **PROFA. MARIA DO CARMO PEREIRA NUNES - ORIENTADORA (UFMG)**, **PROF. LUCAS LODI JUNQUEIRA (UFMG)**, **PROF. FÁBIO MORATO DE CASTILHO (UFMG)**, **PROF. RAFAEL ALEXANDRE MENEGUZ MORENO (UFS)**, **PROF. CESAR AUGUSTO TACONELI (UFPR)**. Em seguida, o candidato fez a apresentação do trabalho que constitui sua **Tese de Doutorado**, intitulada: **"VALOR PROGNÓSTICO DA REDUÇÃO DA PRESSÃO DIASTÓLICA ARTERIAL PULMONAR NOS PACIENTES SUBMETIDOS À VALVOPLASTIA MITRAL PERCUTÂNEA"**. Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença do candidato e do público e decidiu considerar **APROVADO**. O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato e ao público, pela presidente da Comissão. Conforme Art. 76 e 77 das Normas Gerais de Pós-Graduação da UFMG, as defesas de dissertação e tese são públicas. O aluno e os membros da banca estão cientes e autorizaram a gravação desta defesa, que ficará disponibilizada em acervo da Universidade. Nada mais havendo a tratar, a presidente encerrou a sessão, sendo lavrada a presente ata que, depois de lida e aprovada, foi assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 05 de dezembro de 2023.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Rafael Alexandre Meneguz Moreno, Usuário Externo**, em 07/12/2023, às 11:53, 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 **Cesar Augusto Taconeli, Usuário Externo**, em 07/12/2023, às 14:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lucas Lodi Junqueira, Usuário Externo**, em 07/12/2023, às 14:54, 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, Subcoordenador(a)**, em 07/12/2023, às 19:43, 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 **Fabio Morato de Castilho, Professor do Magistério Superior**, em 10/12/2023, às 20:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2882822** e o código CRC **5AF0F737**.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Prof^a. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitora de Pós-Graduação: Prof^a. Isabela Almeida Pordeus

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Fernando Marcos dos Reis

Faculdade de Medicina

Diretora: Prof^a. Alamanda Kfoury Pereira

Vice-Diretora: Prof^a. Cristina Gonçalves Alvim

Coordenadora do Centro de Pós-Graduação: Prof^a. Ana Cristina Simões

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Prof^a. Tereza Cristina de Abreu Ferrari

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Prof. Márcio Weissheimer Lauria

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

Infectologia e Medicina Tropical: Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde-
Infectologia e Medicina Tropical: Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

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

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Prof^a. Denise Utsch Gonçalves

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Prof^a. Maria Auxiliadora Parreiras Martins

Prof^a. Mariana Costa Duarte

Prof. Walderez Ornelas Dutra

Raquel Soares Bandeira Câmara – Representante Discente

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me permitir exercer com paixão a Medicina e despertar em mim o interesse científico.

À minha orientadora e professora, Prof^a. Dr^a. Maria do Carmo Pereira Nunes, pela oportunidade a mim concedida de ingressar nesta linha de pesquisa.

Aos meus amores Paula, João e Lucas, pela paciência e compreensão durante os momentos de ausência.

Aos amigos e colegas de profissão, Doutores Lucas Lodi, Guilherme Sant'Anna, Martha Alcici e Juliana Rodrigues, responsáveis pelas plastias, agradecimento especial pela dedicação e companheirismo.

A todos os demais participantes da Linha de Pesquisa em Estenose Mitral do Hospital das Clínicas da UFMG, pela contribuição a este trabalho.

Aos pacientes, razão final de todos os esforços científicos e assistenciais realizados no Hospital das Clínicas da UFMG. Sou grato por confiarem no meu trabalho.

RESUMO

Valor prognóstico da redução da pressão diastólica arterial pulmonar nos pacientes submetidos à valvoplastia mitral percutânea

Introdução: a hipertensão pulmonar (HP) constitui um dos principais determinantes de desfechos cardiovasculares em longo prazo nos pacientes com estenose mitral reumática. A valvoplastia mitral percutânea (VMP) com abertura da valva causa redução imediata da pressão arterial pulmonar. Entretanto, o valor prognóstico da redução da pressão arterial pulmonar após o procedimento ainda não está bem definido. **Objetivo:** identificar o valor da queda da pressão arterial pulmonar imediatamente após a VMP na predição de eventos adversos em longo prazo.

Métodos: Pacientes consecutivos submetidos à VMP em hospital de referência foram elegíveis para o estudo. Todos os pacientes foram submetidos ao ecocardiograma, dosagem do *brain natriuretic peptide* (BNP) e manometria cardíaca de câmaras esquerdas e direitas antes e após a VMP. Logo após a alta foram seguidos em ambulatório especializado de Cardiologia. Os eventos adversos foram definidos como um combinado de morte cardiovascular ou necessidade de cirurgia para troca valvar mitral. Os preditores de eventos foram identificados utilizando o modelo de Cox, incluindo dados clínicos e demográficos, variáveis pós-procedimento, e subsequentemente o delta das variáveis hemodinâmicas.

Resultados: Foram incluídos 398 pacientes com idade de 46 ± 12 anos, 338 do sexo feminino (85%) com estenose mitral grave (área valvar de 1.0 ± 0.3 cm²). Após o procedimento, observou-se aumento da área valvar para 1.7 ± 0.3 cm² com redução dos gradientes e das pressões pulmonares. A complicação mais frequente foi o desenvolvimento de regurgitação mitral grave que ocorreu em 36 pacientes (9%). Durante o seguimento médio de 3,6 anos, 109 pacientes (28%) apresentaram eventos adversos. Os dados de seguimento de 10 pacientes (2,5%) não foram obtidos. Os que apresentaram eventos eram notadamente mais velhos e mais sintomáticos dos que os do grupo sem eventos. Os escores ecocardiográficos dos pacientes com eventos eram mais elevados assim como o grau de insuficiência tricúspide, indicando doença mais avançada. Após a VMP, os pacientes do grupo que apresentou eventos mantiveram-se com pressão arterial pulmonar média mais elevada em relação ao grupo sem eventos, assim como maior gradiente transpulmonar. No modelo multivariado final, os preditores de eventos adversos foram presença de insuficiência cardíaca direita [2.619 (1.537- 4.464)], variáveis pós-VMP incluindo área valvar final [0.097 (0.039-0.243)], gradiente transmitral médio [1.080 (1.003-1.163)] e insuficiência mitral grave [3.151 (2.195-4.522)]. A variação da pressão arterial pulmonar diastólica [0.962 (0.927-0.998)] e da complacência atrial esquerda [0.967 (0.941-0.995)] decorrentes da VMP permaneceram no modelo final **Conclusão:** este estudo demonstrou que a redução da pressão diastólica da artéria pulmonar imediatamente após a VMP foi um importante preditor de eventos cardiovasculares em longo prazo. O valor prognóstico desse parâmetro permaneceu significativo após inclusão das variáveis pós-procedimento que indicam o sucesso do procedimento. Além disso, o aumento da complacência atrial esquerda mostrou-se ser outro fator preditivo de eventos.

Palavras-chave: Hipertensão Pulmonar. Valvoplastia mitral percutânea. Estenose mitral reumática.

ABSTRACT

Prognostic value of reducing pulmonary arterial diastolic pressure in patients undergoing percutaneous mitral valvuloplasty

Introduction: The presence of pulmonary hypertension (PH) is one of the main determinants of long-term cardiovascular outcomes in patients with rheumatic mitral stenosis. Percutaneous mitral valvuloplasty (PMV) with valve opening causes an immediate reduction in pulmonary arterial pressure. However, the prognostic value of reducing pulmonary arterial pressure after the procedure is not yet well defined. **Objective:** To identify the value of the drop in pulmonary arterial pressure immediately after PMV in predicting long-term adverse events. **Methods:** A total of 398 consecutive patients who underwent PMV in a reference hospital were eligible for the study. Only 10 patients (2.5%) were lost to follow-up and therefore excluded from the analyses. The 388 patients analyzed underwent echocardiography, brain natriuretic peptide (BNP) measurement and cardiac manometry of left and right chambers before and after PMV. Shortly after discharge, they were followed up in a specialized cardiology outpatient clinic. Adverse events were defined as a combination of cardiovascular death and the need for surgery for mitral valve replacement. **Results:** During the mean follow-up of 3.6 years, 109 patients (28%) presented the combined outcome of cardiovascular death or mitral valve replacement. The patients who presented the outcomes were notably older and more symptomatic than those in the control group. The echocardiographic scores of patients with events were higher, as was the degree of tricuspid insufficiency, indicating more advanced disease. After PMV, patients in the group that presented events maintained higher mean pulmonary arterial pressure compared to the control group, as well as a greater transpulmonary gradient. In the final multivariate model, the predictors of long-term adverse events were signs of right heart failure before PMV [2.619 (1.537-4.464)], final valve area after PMV [0.097 (0.039-0.243)], elevated mean transmitral gradient after PMV [1.080 (1.003-1.163)], severe mitral regurgitation after the procedure [3.151 (2.195-4.522)], the degree of reduction in diastolic pulmonary pressure after PMV [0.962 (0.927-0.998)], the degree of increase in atrial compliance left after PMV [0.967 (0.941-0.995)]. **Conclusion:** This study demonstrated that the rapid decrease in pulmonary artery diastolic pressure subsequent to PMV serves as a reliable predictor of long-term cardiovascular events. Furthermore, the immediate improvement in left atrial compliance, another invasive hemodynamic parameter, appears as a predictive factor for events. Furthermore, traditionally recognized post-procedure variables that indicate procedural success continued to be important predictors of outcome.

Keywords: Pulmonary Hypertension. Percutaneous mitral valvuloplasty. Rheumatic mitral stenosis.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3D	Tridimensional
AE	Átrio esquerdo
AVM	Área da valva mitral
BNP	Peptídeo natriurético cerebral
BPD	<i>Biparietal diameter</i>
BVS	Biblioteca Virtual de Saúde
Ca	Complacência atrial esquerda
Cav	Complacência atrioventricular
CF	Classe Funcional
CO	<i>Cardiac output</i>
CR	Cardite reumática
CRC	Cardiopatia reumática crônica
Cv	Complacência ventricular
DC	Débito cardíaco
Dpap	<i>Diastolic pulmonary arterial pressure</i>
ECO	Ecocardiograma
EM	Estenose mitral
ETE	Ecotransesofágico
ETT	Ecocardiograma transtorácico
FA	Fibrilação atrial
FAC	<i>Right ventricular fractional area change</i>
FRA	Febre reumática aguda
Hb	Hemoglobina
HC	Hospital das Clínicas
HP	Hipertensão pulmonar
IC	Índice cardíaco
<i>IQR</i>	<i>Interquartile range</i>
IRVP	Índice de resistência vascular pulmonar
IRVS	Índice de resistência vascular sistêmica
LA	<i>Left atrium</i>
LAV	<i>Left atrial volume</i>
LVDd	<i>Left ventricular end-diastolic diameter</i>

LVEf	<i>Left ventricular ejection fraction</i>
LVSD	<i>Left ventricular end-systolic diameter</i>
Mesh	<i>Medical subject headings</i>
mPAP	Pressão arterial pulmonar média
MR	<i>Mitral regurgitation</i>
MS	<i>Mitral stenosis</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PAE	Pressão média no átrio esquerdo
PAP	Pressão arterial pulmonar
PBMC	<i>Percutaneous balloon mitral commissurotomy</i>
PBMV	<i>Percutaneous balloon mitral valvuloplasty</i>
PMV	<i>Percutaneous mitral valvuloplasty</i>
Pdao	Pressão diastólica em aorta
Pdap	Pressão diastólica em artéria pulmonar
PD1-VE	Pressão diastólica inicial do ventrículo esquerdo
PD2-VE	Pressão diastólica final do ventrículo esquerdo
PH	Pulmonary Hypertension
Pico	<i>Patient/ Intervention/ Control/ Outcomes</i>
Pmad	Pressão média no átrio direito
Pmao	Pressão média em aorta
Pmap	Pressão média em artéria pulmonar
PMV	<i>Percutaneous Mitral Valvuloplasty</i>
PoAP	Pressão de oclusão em artéria pulmonar
Psao	Pressão sistólica em aorta
Psap	Pressão sistólica da artéria pulmonar
PSVE	Pressão sistólica em ventrículo esquerdo
Pubmed	Publicações médicas
PVR	<i>Pulmonary vascular resistance</i>
RA	<i>Right atrium</i>
RM	Regurgitação mitral
RVP	Resistência vascular pulmonar
RVS	Resistência vascular sistêmica
Sat	Saturação
SPAP	<i>Systolic pulmonary artery pressure</i>

SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TPG	<i>Transpulmonary pressure gradient</i>
TR	<i>Tricuspid regurgitation</i>
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VMP	Valvoplastia mitral percutânea

SUMÁRIO¹

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1 Definição, epidemiologia e etiopatogenia da febre reumática aguda e cardiopatia reumática.....	14
2.2 Estenose mitral reumática.....	14
2.3 Fisiopatologia da estenose mitral.....	16
2.4 Hipertensão pulmonar na estenose mitral.....	17
2.5 Aspectos clínicos e diagnósticos.....	19
2.6 Tratamento.....	21
2.6.1 <i>Intervenção valvar</i>	21
2.6.2 <i>Valvoplastia mitral percutânea</i>	22
2.7 Revisão narrativa da literatura.....	25
3 OBJETIVOS	30
3.1 Objetivo geral.....	30
3.2 Objetivos específicos.....	30
4 METODOLOGIA	31
4.1 Tipo de estudo.....	31
4.2 Seleção de amostra, critérios de inclusão e exclusão.....	31
4.2.1 <i>Crítérios de inclusão</i>	32
4.3 Descrição dos procedimentos.....	32
4.4 Cálculo amostral.....	37
4.5 Considerações éticas.....	38

¹ Este trabalho foi revisado de acordo com as 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 baseou-se em Normas Nacionais da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) de 2023 para formato e texto e em Normas Internacionais do *International Committee of Medical Journals Editors* (ICMJE), estilo Vancouver, para as referências.

5 RESULTADOS	39
5.1 Article - Assessing the prognostic significance of pulmonary arterial diastolic pressure reduction in patients undergoing percutaneous mitral balloon valvuloplasty.....	39
CONCLUSÕES	54
REFERÊNCIAS	55
APÊNDICE E ANEXO	59

1 INTRODUÇÃO

A cardiopatia reumática crônica (CRC) é a doença valvar causada por danos nas válvulas cardíacas decorrentes de episódios graves e repetitivos de febre reumática aguda (FRA). A FRA decorre de uma resposta autoimune à infecção causada pelo estreptococo do grupo A em indivíduos geneticamente predispostos^(1, 2). As lesões valvares na cardite aguda podem persistir e progredir ao longo do tempo, levando à disfunção valvar, sendo importante causa de morbidade e mortalidade em crianças e adultos jovens⁽³⁾. As lesões valvares constituem importantes complicações decorrentes dos surtos de cardite reumática⁽⁴⁻⁶⁾.

A CRC é uma importante questão de saúde pública, especialmente em países em desenvolvimento^(2, 7, 8). Estima-se que mais de 40,5 milhões de pessoas vivam com CRC em todo o mundo e 306.000 morram anualmente como consequência de lesões valvares graves⁽⁴⁻⁶⁾. A valva mais acometida é a mitral, ocorrendo dupla lesão em 30 a 58% dos casos, regurgitação mitral (RM) pura em 13 a 57% dos casos e estenose mitral (EM) pura em 2 a 14% dos casos^(4-6, 9, 10). As principais alterações patológicas presentes na EM reumática são o espessamento dos folhetos, espessamento com encurtamento de cordas tendíneas e fusão comissural, que resultam em redução do orifício valvar e restrição ao fluxo sanguíneo, com consequente aumento da pressão do átrio esquerdo⁽⁹⁾. As complicações clínicas da CRC são insuficiência cardíaca (33-40%), fibrilação atrial (FA) (14-20%) e eventos cardioembólicos (4,0-16,7%)^(2, 3). Em pacientes com EM grave, o aumento da pressão do átrio esquerdo é transmitido retrogradamente em direção ao leito vascular pulmonar, causando congestão pulmonar e risco de desenvolvimento de hipertensão pulmonar (HP)⁽¹¹⁾. A HP constitui forte determinante da capacidade funcional, com valor prognóstico estabelecido em pacientes com EM, sendo um parâmetro avaliado na tomada de decisão em relação à intervenção valvar⁽¹¹⁻¹⁹⁾.

O tratamento dos pacientes com EM grave sintomática, após preenchidos critérios clínicos e anatômicos de elegibilidade, é em sua maior parte realizado por meio da valvoplastia mitral percutânea por balão (VMP)⁽²⁰⁾.

Trabalhos iniciais da década de 60 demonstraram, via de regra, redução da pressão arterial pulmonar (PAP) após a troca mitral em pacientes com EM^(21, 22). Nos estágios iniciais, a HP pode ser prontamente revertida com a VMP^(11, 13, 14), sendo considerada um processo passivo decorrente do aumento da pressão em átrio

esquerdo. No entanto, em um subgrupo de pacientes a HP pode se manter mesmo após a abertura adequada da valva⁽²³⁾. Acredita-se que a persistência em longo prazo da alta pressão venosa pulmonar pode induzir processos como o remodelamento irreversível da membrana alveolocapilar pulmonar e a elevação crônica da pressão venosa pulmonar. Esse processo local é potencializado por citocinas inflamatórias e potentes vasoconstritores com ação na vasculatura pulmonar como a endotelina-1. O resultado desse processo é o desenvolvimento de hipertensão arterial pulmonar, usualmente desproporcional à gravidade da obstrução valvar, que traz consigo toda a repercussão hemodinâmica e clínica dessa condição. Dessa forma, estudar esse subgrupo de pacientes que não reduzem a PAP após a adequada abertura da valva mitral estenótica é fundamental para se determinar o prognóstico após intervenção valvar e abre perspectivas para novas opções terapêuticas^(11, 13-20, 24).

Em nosso estudo anterior com 181 pacientes⁽²⁵⁾, identificamos que considerável parcela de pacientes (30%) com EM não apresentou redução da PAP imediatamente após a VMP com sucesso. Os fatores clínicos, ecocardiográficos e hemodinâmicos invasivos relacionados à persistência da PAP elevada após VMP com sucesso foram identificados. A fibrilação atrial, mobilidade reduzida dos folhetos valvares e baixa complacência do ventricular esquerdo pós-procedimento foram preditores de resposta inapropriada da pressão arterial pulmonar média medida invasivamente.

No entanto, importantes questões relacionadas ao prognóstico desse subgrupo de pacientes que não apresentam queda da PAP após a VMP ainda carecem de fortes evidências⁽²⁵⁾.

Dessa forma, o presente estudo foi desenhado para se determinar o impacto prognóstico das alterações da pressão arterial pulmonar após a intervenção valvar, ajustado por fatores de valor prognóstico estabelecido.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Definição, epidemiologia e etiopatogenia da febre reumática aguda e cardiopatia reumática crônica

Define-se febre reumática aguda (FRA) como uma doença causada por resposta autoimune à infecção por *Streptococcus* do grupo A, podendo causar inflamação nos tecidos do coração, articulações, cérebro, pele e subcutâneo. O diagnóstico é realizado de acordo com os critérios de Jones revisados e tem caráter recorrente após repetidas infecções estreptocócicas. A cardite reumática aguda (CR) pode ser definida como o dano valvar decorrente da FRA caracterizado por inflamação ativa dos tecidos cardíacos, principalmente das válvulas mitral e/ou aórtica. Os vários episódios de CR podem levar a alterações inflamatórias crônicas das valvas cardíacas, que permanecem após a resolução do episódio inflamatório agudo. Cardiopatia reumática crônica (CRC) pode ser definida como uma lesão persistente das válvulas cardíacas que permanece como resultado de episódios de CR. As complicações da CRC incluem insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral embólico, endocardite e fibrilação atrial^(1, 2, 7, 9, 26).

A FRA tem distribuição universal, mas com marcada diferença nas taxas de incidência e prevalência entre os diversos países, conforme o desenvolvimento socioeconômico⁽⁷⁾. Embora não seja mais um problema de saúde pública em países desenvolvidos, persiste como a principal causa de cardiopatia adquirida em crianças e adultos jovens nos países em desenvolvimento⁽²⁷⁾. Dados de estudos prospectivos sugerem que a incidência anual de FRA varia entre oito e 51 por 100.000 entre crianças e adultos jovens; e relatos mais recentes de duas regiões endêmicas indicam taxas anuais inferiores a 20 por 100.000. No entanto, a incidência permanece alta nos países em desenvolvimento no hemisfério sul^(1, 7, 27).

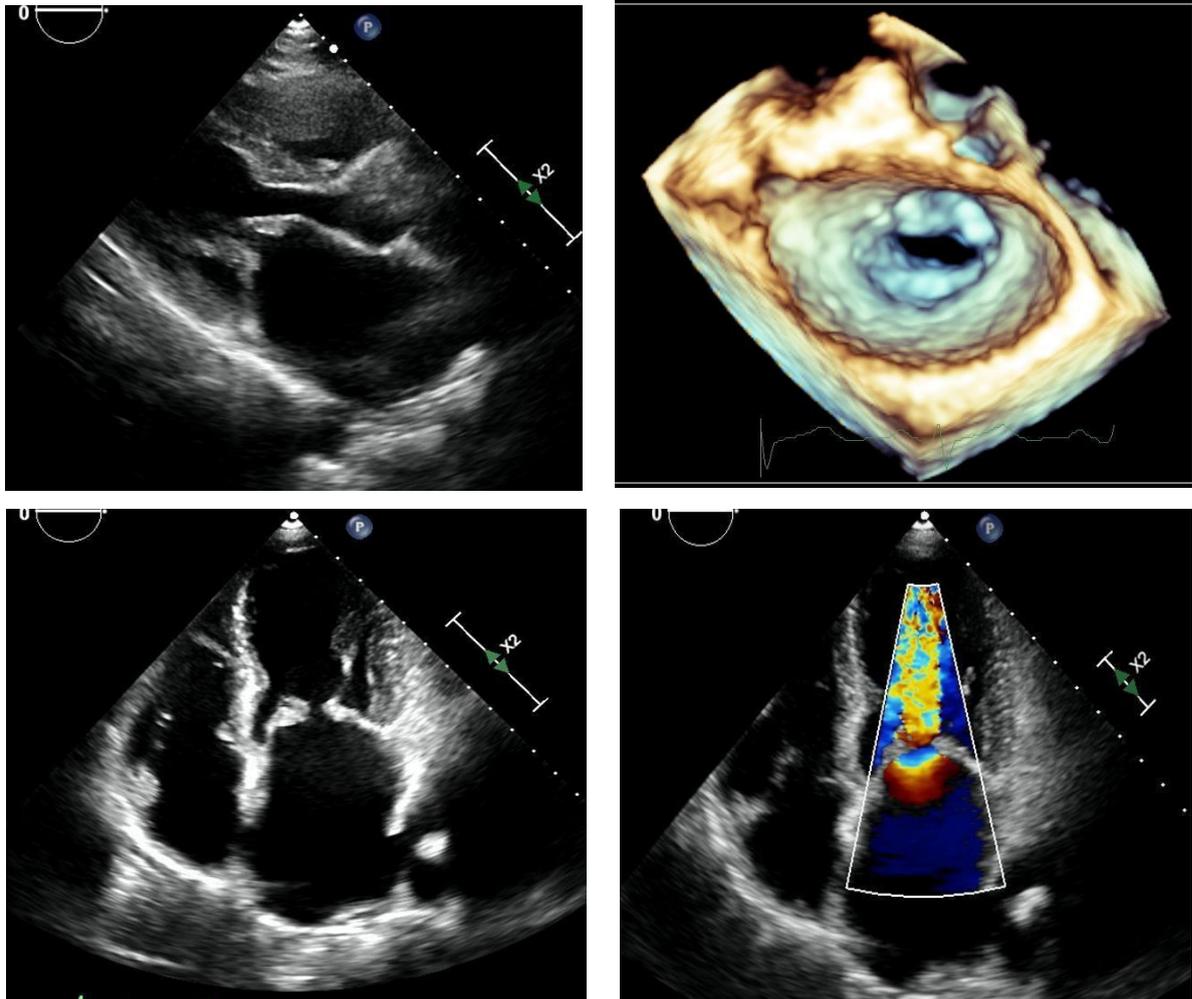
2.2 Estenose mitral reumática

A CRC acomete a valva mitral em praticamente todos os casos (80-90%), mas outras valvas também podem estar envolvidas. O envolvimento da valva aórtica é observado em 20-30% dos casos, e a valva tricúspide é raramente acometida⁽⁶⁾. O intervalo entre o episódio inicial de FRA e a evidência clínica de valvopatia varia de

alguns anos a mais de 20. A insuficiência mitral é a lesão valvar mais comum e resulta principalmente de alterações morfológicas que refletem a cicatrização crônica da válvula bem como do aparato valvar mitral^(1, 28). A estenose da valva mitral geralmente ocorre muitos anos após o episódio inicial de FRA e suas características morfológicas mais evidentes são espessamento nas bordas dos folhetos, espessamento do aparelho subvalvar, encurtamento das cordas tendíneas, fusão comissural, calcificação e movimento restrito dos folhetos^(9, 10).

Na estenose mitral reumática, a ecocardiografia bidimensional permite avaliação detalhada da morfologia da valva mitral, incluindo avaliação da espessura do folheto, mobilidade do folheto, grau de calcificação e extensão do envolvimento subvalvar. A fusão simétrica das comissuras resulta em um pequeno orifício oval central na diástole que, nos espécimes patológicos, tem a forma de boca de peixe ou de botão (FIG. 1)^(2, 8-10, 27). Com a doença em estágio tardio, os folhetos espessos podem tornar-se rígidos e imóveis a ponto de reduzir o primeiro som cardíaco e levar à combinação de EM e RM. Quando a CRC resulta exclusiva ou predominantemente na contração e fusão das cordas tendíneas, com pouca fusão das comissuras valvares, há predomínio da RM sobre a EM^(4-6, 9, 10, 28-30). Embora a doença valvar aórtica seja menos comum do que a valvar mitral, a disfunção valvar aórtica tem efeito mais sério na função ventricular esquerda, qualidade de vida e prognóstico geral. O envolvimento reumático da valva tricúspide é ainda menos comum do que o das valvas do lado esquerdo. A regurgitação é consequência do encurtamento e retração dos folhetos da valva, bem como do encurtamento e fusão das cordas tendíneas. A regurgitação tricúspide é mais frequentemente devida à dilatação do anel tricúspide associada à doença valvar mitral. A estenose tricúspide reumática é rara e ocorre associada à estenose mitral em quase todos os casos^(1, 4, 6).

Figura 1 - Imagens ecocardiográficas de uma paciente incluída com estenose mitral reumática no corte paraesternal eixo longo (esquerda superior), eixo curto 3D (direita superior), corte apical de quatro câmaras (esquerda inferior) e o fluxo transmitral turbulento decorrente da estenose valvar



Fonte: do autor.

2.3 Fisiopatologia da estenose mitral

A CRC é a principal causa de EM, ocorrendo anos após o surto inicial de FRA. Após o acometimento da valva mitral pelo processo reumático, assumindo-se o fenótipo estenótico, espera-se que a área da valva mitral (AVM) diminua cerca de $0,1-0,3 \text{ cm}^2$ por ano, dependendo do risco individual. Após surtos repetidos de FRA a EM tende a progredir lentamente. Três fatores de risco para a progressão da doença crônica da valva mitral foram identificados em estudo prospectivo: a gravidade do surto inicial da cardite aguda, recorrências dos episódios de faringite e baixo nível socioeconômico da mãe^(9, 10, 20).

Em geral, os pacientes não são sintomáticos, com área do orifício valvar permanecendo maior que $1,5 \text{ cm}^2$. Com a redução progressiva da área valvar, especialmente menor que $1,5 \text{ cm}^2$, as manifestações clínicas da EM ocorrem pela necessidade de aumento do débito cardíaco e, portanto, elevação do gradiente transmitral em repouso. Isso pode ocorrer com gravidez, febre, arritmias, infecção, tireotoxicose ou mesmo exercício. A fibrilação atrial (FA) no cenário de EM aumenta a taxa de eventos tromboembólicos 18 vezes^(9, 10, 20, 30). Estudo recente do nosso grupo incluindo 515 pacientes com EM evidenciou incidência de 1,47 acidente vascular cerebral por 100 pacientes-ano, indicando que o acidente vascular cerebral continua frequente em pacientes com EM, apesar do uso de anticoagulantes orais⁽³¹⁾.

A principal causa de morte em pacientes com EM grave é insuficiência cardíaca direita (60%) e, em segundo lugar, complicações tromboembólicas (20%). Outras consequências hemodinâmicas associadas a desfechos clínicos adversos incluem aumento do átrio esquerdo e estase do fluxo sanguíneo, que predispõem à formação de trombo e risco de embolia sistêmica. Geralmente, em casos de EM isolada, a função sistólica do ventrículo esquerdo está preservada, sendo o baixo débito cardíaco atribuído à redução da pré-carga ventricular, movimento paradoxal causado pela dilatação do ventrículo direito, entre outras alterações^(4, 5, 10, 20).

2.4 Hipertensão pulmonar na estenose mitral

A estenose mitral grave é tradicionalmente vista como um modelo para estudo da hipertensão pulmonar (HP) do tipo 2, subtipo pós-capilar (TAB. 1)⁽³²⁻³⁴⁾. Praticamente todos os pacientes com EM desenvolvem algum grau de HP. Trabalhos da década de 60 já observaram a importância da interação cardiopulmonar no contexto de pressão atrial esquerda elevada.

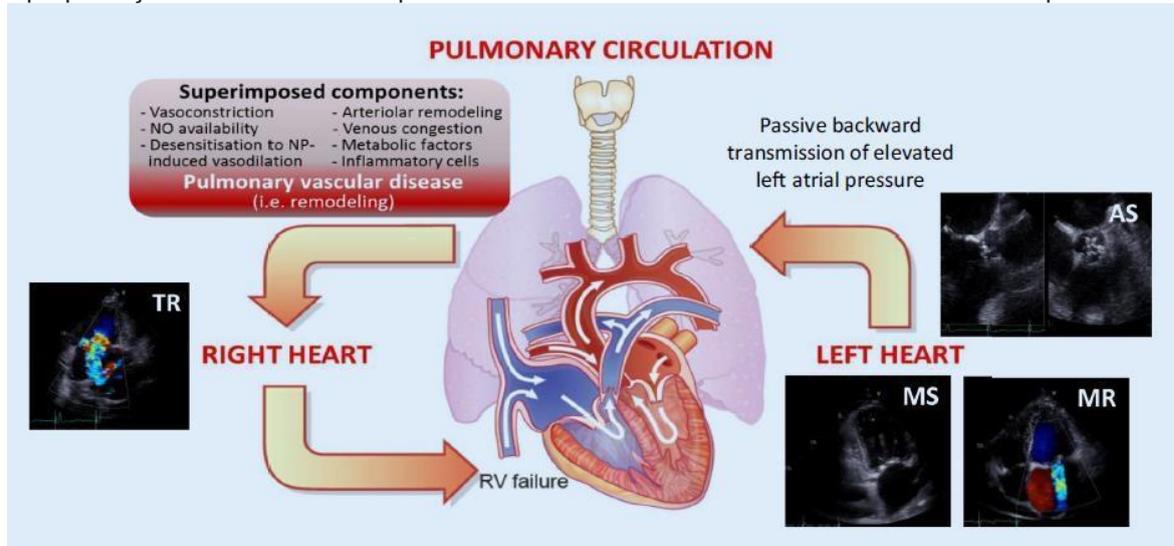
Tabela 1 – Definições hemodinâmicas de hipertensão pulmonar segundo diretrizes ESC/ERS e proposta pelo Sexto Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar⁽³²⁻³⁴⁾

Definições	ESC/ERS 2105	6th Simpósio Mundial de HP
Hipertensão pulmonar (HP)	mPAP \geq 25 mmHg	mPAP >20 mmHg
HP pré-capilar	mPAP \geq 25 mmHg PoAP \leq 15 mmHg	mPAP >20 mmHg PoAP \leq 15 mmHg
HP pós-capilar	mPAP \geq 25 mmHg PoAP >15 mmHg	mPAP >20 mmHg PoAP >15 mmHg

HP: hipertensão pulmonar; mPAP: pressão arterial média pulmonar; PoAP: pressão de oclusão em artéria pulmonar.

Estudo clássico de Eugene Braunwald *et al.* (1965) avaliou os efeitos da troca valvar mitral na dinâmica vascular pulmonar em pacientes com estenose ou insuficiência da valva mitral. E mostrou que a troca valvar foi associada a rápida melhora hemodinâmica pulmonar, incluindo quase normalização da resistência vascular pulmonar (RVP), mesmo em pacientes com pressões arteriais pulmonares previamente elevadas⁽²¹⁾. No entanto, estudos subsequentes mostraram que existe uma variável extensão da resolução da HP apesar da normalização da pressão no átrio esquerdo (AE) meses após o procedimento para abertura valvar mitral¹¹. De modo especial, um subgrupo dos pacientes apresentaram HP residual mesmo após intervenção valvar mitral^{15,17}. Além disso, redução das pressões pulmonares ocorreram precocemente (imediatamente ou dentro da primeira semana) após valvoplastia mitral percutânea por balão (VMP), sem subsequentes alterações nos 12 meses seguintes^(22, 35). Essas observações estão de acordo com o conceito de que a elevação persistente da pressão no AE pode desencadear uma série de alterações estruturais e definitivas na vasculatura pulmonar (FIG. 2) em alguns pacientes, que podem perpetuar a HP mesmo após a intervenção valvar^(11, 15, 17, 18, 23).

Figura 2 - Potenciais mecanismos da hipertensão pulmonar na doença valvar mitral. O processo se inicia com aumento de pressão atrial esquerda que se reflete no leito vascular pulmonar. A perpetuação do insulto leva ao processo inflamatório local e remodelamento vascular pulmonar.



Fonte: adaptado da referência⁽¹¹⁾.

2.5 Aspectos clínicos e diagnósticos

A EM é uma doença progressiva, caracterizada por um período de latência entre o acometimento reumático inicial e o desenvolvimento de estenose significativa com sintomas associados⁽⁹⁾. O principal sintoma é a dispneia, que ocorre, inicialmente, em situações que aumentam a pressão venocapilar pulmonar (esforço físico, gestação, fibrilação atrial). Em estágios mais avançados, pode acontecer mesmo no repouso, com ortopneia. Outros sintomas comuns são palpitações, hemoptise, disfonia, disfagia, tosse e por vezes dor torácica. A maioria dos casos de EM é detectada quando ocorrem complicações como insuficiência cardíaca, FA ou eventos cardioembólicos. É a principal valvopatia que complica o curso de uma gestação, com significativa morbimortalidade materno-fetal⁽⁴⁾.

Ao exame físico, observam-se estalido de abertura da valva mitral, sopro diastólico em ruflar mitral em decrescendo logo após o estalido, com reforço pré-sistólico no final da diástole presente nos pacientes em ritmo sinusal^(4, 9).

O ecocardiograma doppler transtorácico confirma o diagnóstico da EM e define a gravidade da estenose a partir de medidas específicas padronizadas. Além disso, esse exame avalia a morfologia valvar mitral, permitindo, com base em escores específicos, selecionar os pacientes para estratégias específicas de intervenção. Os principais achados ecocardiográficos na EM são a fusão comissural

e a abertura do folheto anterior em dome, tendo o folheto posterior movimentação restrita durante a diástole. Os folhetos geralmente são espessados e podem apresentar calcificação^(5, 9, 10, 20). A EM significativa é definida pela detecção de uma área valvar mitral (AVM) $\leq 1,5 \text{ cm}^2$ avaliada pelo método de planimetria, geralmente com gradiente transmitral médio $\geq 10 \text{ mmHg}$ em frequência cardíaca normal⁽²⁰⁾.

A avaliação da anatomia da valva mitral por intermédio do ecocardiograma é importante para definir o melhor método de intervenção (percutâneo ou cirúrgico) e também para prever seu sucesso. Vários escores ecocardiográficos são atualmente propostos com essa finalidade, cada qual com as suas particularidades⁽³⁶⁻³⁸⁾. O clássico escore de Wilkins-Block (QUADRO 1) considera quatro parâmetros: mobilidade dos folhetos, espessamento valvar, grau de calcificação e acometimento do aparato subvalvar. Graduação de um a quatro pontos para cada item resulta num escore que pode variar de quatro a 16 pontos⁽³⁸⁾.

Quadro 1 - Variáveis da morfologia valvar mitral que compõem o escore de Wilkins-Block⁽³⁸⁾

Pontuação*	Mobilidade	Espessamento	Calcificação	Aparato subvalvar
1	Mobilidade preservada e restrição nas extremidades dos folhetos	Espessamento leve (4-5 mm)	Área única da ecoluminosidade aumentada	Mínimo espessamento subvalvar
2	Restrição nas extremidades dos folhetos	Espessamento considerável de margens (5-8 mm)	Áreas de luminosidade confinadas às margens do folheto	Espessamento de cordas $>1/3$ do comprimento
3	Móvel na diástole, principalmente na base	Espessamento difuso (5-8 mm)	Luminosidade na porção média dos folhetos	Espessamento até terço distal das cordas
4	Folhetos imóveis em diástole	Espessamento difuso ($>8-10 \text{ mm}$)	Luminosidade extensa, além dos limites dos folhetos	Espessamento, encurtamento de todas as estruturas das cordas e músculos papilares

*A soma total do escore varia de 4 a 16 pontos, sendo considerado favorável número inferior a 8³⁶.

Apesar de ser o pioneiro e amplamente empregado na prática clínica, o escore de Wilkins-Block apresenta limitações por não considerar o envolvimento das comissuras e o risco de regurgitação mitral após o procedimento valvar.

Para aumentar a acurácia na predição de regurgitação mitral, Nunes *et al.* propuseram um escore ecocardiográfico revisitado (TAB. 2). O escore mostrou mais acurácia em relação ao escore de Wilkins-Block para prever resultados desfavoráveis da VMP a partir da avaliação de quatro variáveis: área valvar mitral,

excursão máxima dos folhetos, razão de área comissural e envolvimento subvalvar. De acordo com cada fator, é dada uma pontuação cuja soma varia de zero a 11 pontos, classificadas como baixo risco (0-3 pontos), risco intermediário (5 pontos) e alto risco (6-11 pontos) para complicações relacionadas ao procedimento⁽³⁶⁾. Mais recentemente, Prota-Filho *et al.*⁽³⁹⁾ sugeriram um nomograma que adiciona variáveis clínicas ao escore de Wilkins para a predição de sucesso imediato e no seguimento em longo prazo após a intervenção valvar.

Tabela 2 - Escore ecocardiográfico revisitado por Nunes *et al.*⁽³⁶⁾

Variáveis ecocardiográficas	Pontuação (0-11)
Areal valvar <1 cm ²	2
Máxima incursão dos folhetos ≤12 mm	3
Razão de área comissural ≥1.25	3
Acometimento subvalvar	3

Resultados: 0-3 (baixo risco); 4-5 (intermediário); 6-11 (alto risco)³⁴.

2.6 Tratamento

O tratamento definitivo da EM reumática sintomática baseia-se na ampliação da área valvar com base em métodos cirúrgicos. O tratamento medicamentoso é apenas sintomático, não altera a história natural da doença e não tem impacto sobre a mortalidade ou surgimento de complicações⁽²⁰⁾. O tratamento medicamentoso sintomático baseia-se, sobretudo, na redução da pressão capilar pulmonar por meio de dois mecanismos. O primeiro consiste na redução das pressões de enchimento com o uso de diuréticos de alça e o segundo consiste no aumento do tempo de diástole, permitindo melhor esvaziamento do conteúdo do átrio esquerdo no ventrículo esquerdo. Esse objetivo é atingido reduzindo-se a frequência cardíaca com o uso de drogas betabloqueadoras. Outro nível de tratamento clínico EM consiste no manejo das arritmias supraventriculares frequentes nessa condição clínica. A busca por atingir e manter o ritmo sinusal mostrou-se infrutífera, sobretudo nos pacientes com mais alto grau de dilatação atrial⁽⁹⁾. Portanto, o tratamento deve se basear no controle da resposta ventricular com uso de betabloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio, digitálicos e, em casos selecionados, amiodarona. Ainda, o manejo deve incluir a prevenção de fenômenos cardioembólicos a partir de anticoagulação em casos selecionados^(4, 20).

2.6.1 Intervenção valvar

O tratamento dos pacientes com EM grave e sintomática é baseado em procedimentos cirúrgicos que aumentem a área valvar e reduzam o gradiente pressórico transmitral. A área valvar mitral $<1,5 \text{ cm}^2$ se correlaciona fortemente com sintomas limitantes e indica a necessidade de intervenção valvar⁽²⁰⁾.

As estratégias invasivas de abordagem podem ser dicotomizadas em:

- a) Abordagem transcater por meio da valvoplastia mitral percutânea (VMP), que é o procedimento de escolha, objeto deste trabalho, e será pormenorizada a seguir;
- b) outras abordagens cirúrgicas subdivididas em: i) comissurotomia cirúrgica fechada; ii) comissurotomia cirúrgica aberta; iii) troca valvar. Essas abordagens são consideradas apenas nos casos em que a VMP está contraindicada.

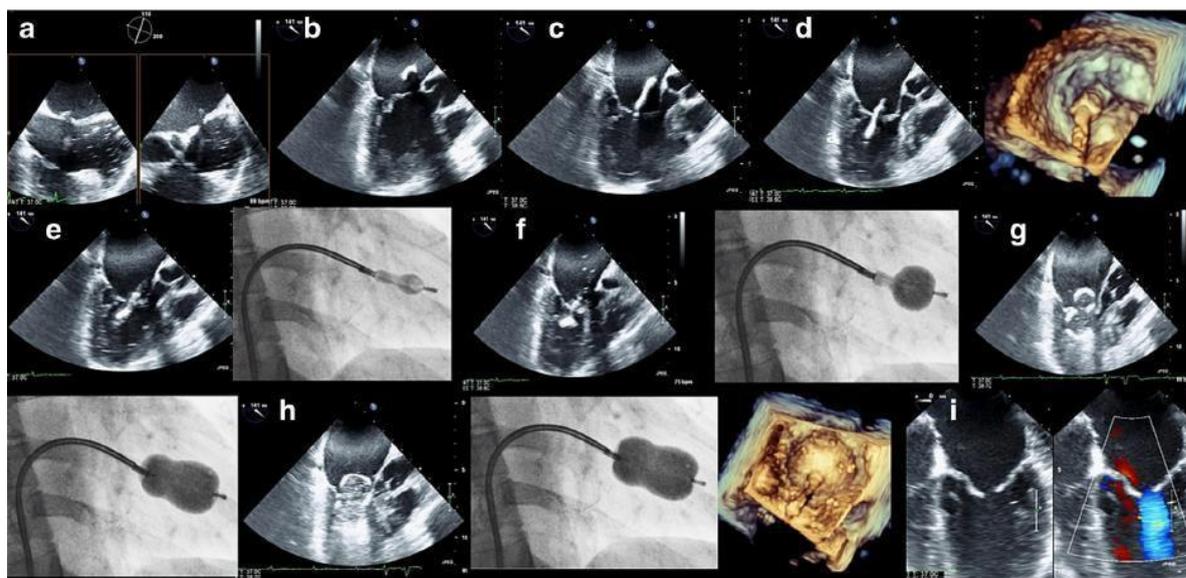
2.6.2 Valvoplastia mitral percutânea (VMP)

A VMP é recomendada para pacientes sintomáticos com EM grave (área valvar mitral $\leq 1,5 \text{ cm}^2$ em adultos) e com morfologia valvar favorável, regurgitação mitral (RM) leve e sem evidência de trombo atrial esquerdo. Se a anatomia for favorável, a VMP pode ser realizada mesmo com sintomas leves, como redução leve da tolerância ao exercício, que são uma indicação de intervenção, porque o procedimento alivia os sintomas e melhora os resultados em longo prazo com baixo risco de complicações relacionadas ao procedimento^(20, 40). Além disso, a VMP é recomendada para pacientes assintomáticos com EM grave quando a obstrução da valva mitral resultar em HP com pressão sistólica pulmonar superior a 50 mmHg (repouso) ou 60 mmHg (exercício), pacientes de alto risco embólico e com episódios de FA⁽²⁰⁾. Estudo do nosso grupo incluindo 130 pacientes com EM submetidos ao ecocardiograma de esforço físico demonstrou que a pressão sistólica arterial pulmonar no pico do esforço foi um forte preditor de eventos clínicos adversos, com valor prognóstico adicional aos parâmetros ecocardiográficos obtidos no repouso, incluindo a área valvar⁽⁴¹⁾.

Há diversas técnicas para a realização da VMP, sendo as mais comuns as que utilizam os sistemas com um ou dois balões a partir da abordagem transeptal (anterógrada). A técnica que utiliza um balão, descrita por Inoue, é a mais utilizada atualmente, inclusive pelo nosso grupo, devido à sua maior rapidez, menos tempo de fluoroscopia e menor curva de aprendizado. Entretanto, os resultados clínicos e hemodinâmicos não diferem entre as abordagens com um (Inoue) ou dois balões⁽⁴⁰⁾.

Descrita primeiramente por Inoue em 1984, a VMP consiste na inserção de um balão via transeptal no orifício mitral. Esse balão é insuflado em duas etapas sob pressão, sendo posicionado no nível do aparato valvar mitral. O mecanismo primário pelo qual a VMP causa aumento da área valvar mitral é pela abertura das comissuras valvares que se encontram fundidas pelo processo reumático (comissurotomia por balão)⁽⁴²⁾. O procedimento é realizado com acesso rotineiramente por veia femoral direita. A partir de fluoroscopia, é introduzida, até o átrio direito, uma bainha com uma agulha para punção transeptal, realizada na fossa oval. O diâmetro do balão é definido utilizando-se uma fórmula que leva em consideração a altura do paciente [diâmetro do balão (mm) = altura do paciente (cm)/10+10]. O balão acessa, então, o átrio esquerdo e atravessa o orifício mitral, onde é posicionado na porção apical do ventrículo esquerdo. A porção distal do balão é inflada e o cateter é tracionado até atingir o plano valvar mitral. Em seguida, é insuflada a porção proximal do balão, causando a abertura das comissuras e aliviando a estenose (FIG. 3)^(9, 26, 40, 42). Após cada insuflação do balão é realizado ecocardiograma transtorácico para avaliar a abertura das comissuras e a área valvar mitral, bem como para avaliar a ocorrência e o grau de RM. Caso não haja piora da RM e a área ainda esteja $\leq 1,5 \text{ cm}^2$, devem ser feitas novas insuflações do cateter balão com o incremento de 1 mL no volume do balão até obter o resultado ótimo do procedimento.

Figura 3 - Imagens simultâneas de ecocardiogram e fluoroscopia durante a VMP



a- Punção do septo interatrial evidenciado por ecotransesofágico (ETE); b, c- posicionamento no átrio esquerdo (AE); d, e: balão posicionado no plano valvar mitral; g, h - balão insuflado no plano valvar mitral; i- avaliação de regurgitação pós-procedimento.

Imagens de fluoroscopia com suas correspondentes no ETE.

Fonte: adaptado de referência⁽⁹⁾.

O procedimento é contraindicado quando há trombo no átrio esquerdo ou de RM superior a 2+. Os principais preditores ecocardiográficos de sucesso da VMP foram discutidos anteriormente e estão sumarizados nos QUADROS 2 e 3. As características dos pacientes, as estratégias de intervenção e a experiência da equipe envolvida no procedimento também influenciam os resultados. O procedimento tem taxa de sucesso que varia de 65 a 90%, dependendo das características da população estudada. As principais complicações imediatas são morte (0,2 a 5,9%), tamponamento cardíaco (0,2%), fenômenos embólicos (0,4 a 2,7%) e desenvolvimento de RM grave (1,4 a 13%), sendo que 2% dos pacientes irão necessitar de troca valvar de urgência^(43, 44). Estudo do nosso grupo com 344 pacientes submetidos à VMP identificou significativa insuficiência mitral em 64 deles (18,6%). Os pacientes com insuficiência mitral decorrente de laceração do segmento central do folheto anterior ou posterior tiveram pior desfecho, com taxa de sobrevivida livre de eventos em 1 ano de apenas 7%. Esse estudo usando ecocardiograma transesofágico tridimensional (3D) destacou que o mecanismo pelo qual a insuficiência mitral se desenvolve constitui um dos principais determinantes da necessidade de cirurgia cardíaca de urgência⁽⁴⁵⁾.

Em longo prazo, a taxa de pacientes livres de eventos (morte, nova VMP, troca valvar mitral, insuficiência cardíaca classe funcional (CF) III ou IV de *New York Heart Association* - NYHA) é em torno de 80% em 10 anos e 30% em 20 anos. A taxa de nova VMP ou cirurgia cardíaca é de 28,5% em 15 anos e de sobrevida de 61,9% em 15 anos^(9, 20, 26, 40, 42, 46).

A VMP com sucesso resulta em imediata queda da pressão arterial pulmonar (PAP) na maioria dos pacientes (70%), como demonstrado pelo nosso grupo em trabalho recentemente publicado⁽²⁵⁾. No entanto, estudos consistentes indicam que em pacientes com estenose mitral submetidos à intervenção valvar, a persistência de HP em graus moderado a grave é um forte preditor de eventos adversos em longo prazo^(35, 43, 47).

Dessa forma, estudos adicionais serão necessários para se avaliar o real impacto da persistência da HP sobre os desfechos cardiovasculares em longo prazo após a intervenção valvar mitral. A caracterização hemodinâmica invasiva pré/pós-intervenção imediata pode ajudar a identificar pacientes que não responderam à intervenção valvar mitral em termos de redução das pressões pulmonares que seriam esperadas após a redução imediata da pressão atrial esquerda. Há necessidade de mais evidências para se definir se as terapias atualmente utilizadas para o tratamento específico da HP de outras etiologias podem ser direcionadas a esses pacientes em que a abertura valvar mitral é insuficiente para a redução da HP⁽¹⁴⁾.

Diante da lacuna da literatura acerca do comportamento das pressões pulmonares após a intervenção valvar mitral percutânea, realizou-se sistemática revisão da literatura.

2.7 Revisão narrativa da literatura

Como justificativa do presente estudo e com a finalidade de encontrar na literatura estudos que abordassem o comportamento da pressão arterial pulmonar (PAP) em pacientes com estenose mitral grave submetidos à valvoplastia mitral percutânea (VMP), realizou-se revisão narrativa sistemática da literatura conforme as recomendações atuais e que serão descritas a seguir^(48, 49).

Iniciou-se a revisão baseada na definição da pergunta **Pico**, acrônimo que significa **Patient / Intervention/Control/ Outcomes**.

Aplicou-se esse conceito para esta pesquisa clínica da seguinte forma: definiram-se os descritores de interesse para a pesquisa no sítio eletrônico Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) brasil.bvs.br e depois foi selecionado o item descritores em saúde (decs.bvs.br). Em seguida identificamos os descritores que mais se aproximaram daqueles da nossa pesquisa. Após definirmos esses descritores em língua portuguesa anotamos os seus correspondentes na língua inglesa.

Após definidos esses descritores em língua inglesa, o sítio eletrônico das publicações médicas (pubmed.com) - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> - foi a base de dados escolhida e digitou-se nos campos próprios os descritores que foram determinados previamente no *site* da BVS. Os descritores definidos para essa pesquisa em decs.bvs.br encontram-se no QUADRO 2:

Quadro 2 – Estratégia de busca

Pergunta PICO do trabalho	
P	"Mitral Valve Stenosis"[Mesh] "Hypertension, Pulmonary"[Mesh] OR "pulmonary hypertension" [tw]
I	"Balloon Valvuloplasty"[Mesh] OR "percutaneous balloon valvotomy" [tw] OR "Percutaneous mitral commissurotomy" [tw]
C	-----
O	"Death"[Mesh] OR "Cardiovascular Death" [tw]

Esses descritores da pesquisa foram diretamente inseridos no domínio "Pubmed" ou no domínio *medical subject headings* ("Mesh"). O primeiro domínio forneceu uma pesquisa mais sensível e, portanto, menos excludente, enquanto o segundo propiciou uma pesquisa mais específica e, por isso, mais excludente. Realizou-se essa pesquisa em ambos os domínios. Procurou-se selecionar os trabalhos de melhor qualidade técnica (estudos clínicos, metanálises e revisões sistemáticas, trabalhos randomizados controlados e multicêntricos).

Foi encontrado inicialmente o total de 223 estudos e após a adição de filtros e seleção individual manual foram apurados 12 estudos em que o delineamento permitiu estudar o impacto da VMP sobre a pressão na artéria pulmonar e a correlação dessa variável com desfechos imediatos e em longo prazo^(23, 44, 47, 50-57). Após essa revisão sistemática, prosseguiu-se com a análise crítica da literatura com base na leitura minuciosa dos artigos selecionados, sempre tendo em perspectiva o objetivo do presente estudo. Descrito o processo, chegou-se a algumas importantes conclusões, descritas a seguir, que foram resumida no QUADRO 3.

Em relação ao grupo de pacientes e à intervenção proposta, há uma notável semelhança entre a população estudada neste trabalho e na maioria dos que foram selecionados. O grupo de pacientes estudados, de forma geral, era portador de estenose mitral reumática grave, que foram submetidos à VMP e apresentavam variados graus de hipertensão pulmonar. A percentagem de pacientes do sexo feminino se apresentou elevada (>70-80%) em todos os trabalhos e a fibrilação atrial (45-50%) também foi elevada e parecida com a da presente pesquisa.

Houve grande variação no delineamento, a depender da proposta de cada trabalho. Em parte dos estudos selecionados, houve o intuito de demonstrar a eficácia e segurança da VMP em paciente com HP e definir o comportamento da HP após a VMP⁽⁵⁰⁻⁵⁷⁾. Outro grupo de estudos, utilizando análise multivariada, investigou o impacto de HP pré e após valvoplastia nos desfechos cardiovasculares em longo prazo^(44, 47). Esta pesquisa, como será demonstrado ao longo desta tese, também buscou, por meio de análise multivariada, responder qual o papel da magnitude da queda da PAP após a VMP nos desfechos clínicos de longo prazo.

Quanto aos resultados gerais dos estudos, pode-se concluir que:

- a) A VMP é segura e eficaz em pacientes com diferentes graus de HP;
- b) há redução da PAP e pressão sistólica da artéria pulmonar (Psap) na maioria dos pacientes após o procedimento e essa redução se perpetua durante o seguimento;
- c) quanto à resistência vascular pulmonar, há tendência a modesta redução imediata, mas que tende a se acentuar ao longo do tempo, podendo persistir em paciente com HP grave
- d) quanto aos desfechos cardiovasculares de longo prazo, chegou-se à conclusão inicial de que a HP previamente à VMP não prediz tais desfechos, no entanto, o valor aumentado da PAP após o procedimento foi capaz de predizer eventos cardiovasculares de longo prazo.

Quadro 3 - Resumo dos principais estudos que serviram de referência para o nosso estudo (VMP e HP)

Autor	Local	Periódico	Tipo de estudo	N	Seguimento	Crítérios de inclusão	Sexo F (%)	Idade	Medidas	FA %	mPAP Pré	mPAP Pós	Desfechos	Conclusão
Fawzy et al. 1996⁽⁵⁷⁾	Riyadh, Saudi Arabi	<i>American Heart Journal</i>	Prospectivo pré e pós-VMP	21	7-14 (12) meses	Psap >50mmHg ou RvS 3,125	79	27 anos	Termodiluição Cath seguimento	x	46 mmHg	36 mmHg	Puramente hemodinâmicos: imediato e 1 ano	Queda imediata da Psap e após seguimento; RVS alterou somente após 12 meses
Palacios, 2002⁽⁴⁴⁾	Boston USA	<i>Circulation</i>	Prospectivo, análise multivariada	879	1986-2000 4,2 seguimento	Pacientes submetidos à VMP		51% >5 anos	Cateterismo/ invasivas	50	36mmHg	29mmHg	Estratificado pelo ECO score	Peditores de longo prazo de mortalidade: idade, classe funcional prévia e PAP elevada após VMP
Fawzy et al. 2004⁽⁵⁶⁾	Riyadh Saudi Arabi	<i>The Journal of Heart Valve Disease</i>	Prospectivo Coorte	559	4 anos	Três grupos: Psap <50mmHg 50-79mmHg >80mmHg 345/183/31	83		Termodiluição. Psap ECO seguimento		Gr I: 38mmHg Gr II: 59mmHg Gr III: 97 mmHg	Gr I: 32mmHg Gr II: 46 mmg Gr III: 72 mmHg	Hemodinâmicos: Imediato/ Psap pós pelo ECO	-Psap caiu de imediato e se normalizou após em todos os grupos/ RVS não caiu imediatamente. Prevalência de HP moderado a grave 38% em pacientes com EM grave. 2% têm HP leve.
Fawzy et al., 2008⁽⁵⁴⁾	Riyadh Saudi Arabi	<i>The Journal of Heart Valve Disease</i>	Prospectivo	542	8,5 anos	Grupo A: Psap> 60mmHg (82-15%) Grupo B: Controle restante (442-85%)	77	32 anos	Fick / termodiluição-	13	Gr A: Psap 77,6mmHg Gr B: Psap 58 mmHg	Gr A: Psap 45mmHg Gr B: Psap 37 mmHg	Hemodinâmicos, ECO e clínicos	Pacientes com HP: procedimento seguro, eficaz. Menor taxa sobrevida livre de reestenose / regressão da regurgitação tricúspide e HP
S.Maoqi n et al., 2005⁽⁵⁵⁾	Chogqing China	<i>European Journal of Internal Medicine</i>	Prospectivo	111	24 meses	Grupo 1: Psap> 80mmHg Grupo 2: Psap < 50 mmHg	65 71	41 35	PSAP pelo ECO/ PAP diretamente	36	Gr I: Psap 98mmHg Gr II:Psap 38,7mmHg	Gr I Psap 54mmHg Gr II Psap 27,7 mmHg	Hemodinâmicos/clínicos Eventos cardíacos acumulados	Seguro e eficaz/ Prediz piores resultados hemodinâmicos/Tendência maior a eventos cardiovasculares, sem significância

continua

Quadro 3 - Resumo dos principais estudos que serviram de referência para o nosso estudo (VMP e HP) - conclusão

Autor	Local	Periódico	Tipo de estudo	N	Seguimento	Crítérios de inclusão	Sexo F (%)	Idade	Medidas	FA %	mPAP Pré	mPAP Pós	Desfechos	Conclusão
Jorge et al., 2011 ⁽⁵³⁾	Coimbra Portugal	Revista Portuguesa de Cardiologia	Prospectivo	91	99 meses	Grupo 1: reintervenção Grupo 2 – Sem reintervenção	83,5	48±12	Sem utilização Avaliação por hemodinâmica	28,9	Gr I: 32mmHg Gr 2: 31,3mmHg	Gr I: 31,3 mmHg Gr 2: 23,2mmHg	Reintervenção + combinado de desfechos CV	mPAP pós> valvoplastia 25mmHg ou mais: mais necessidade de reintervenção no seguimento
Jorge et al. ⁽⁴⁷⁾	Portugal e Espanha	<i>American Journal of Cardiology</i>	Retrospectivo Análise multivariada	587	1987-2011	Pacientes submetidos à VMP	85	46%> 50 anos	Avaliação invasiva e seguimento com ECO	46	Pré-PAP mmHg 36 PAP pós-24 mmHg		Preditores de eventos em longo prazo após VMP	Foram preditores de eventos de longo prazo: área valvar pós, anatomia pré e PAP elevada após procedimento
Sarmiento et al., 2016 ⁽⁵¹⁾	Rosário, Argentina	<i>Heart, Lung and Circulation</i>	Retrospectivo	157	48 meses	Grupo1: PAM<30 mmHg Grupo 2 PAM> 30 mmHg	88	44 48	Seguimento Psap/ Termodiluição	32	Gr I: 38mmHg Gr II: 25mmHg	Gr I: Psap 40 Gr II:Psap 25 mmHg	Clínicos, Hemodinâmicos, ecocardiográficos	VMP é segura e eficaz. Psap em queda e melhora da CF. Não houve diferença no desfecho combinado de longo prazo entre os grupos
Sales et al., 2019 ⁽²⁵⁾	Belo Horizonte, MG		Prospectivo	181 pacientes	28 meses	Grupo 1 – Redução mPAP - Grupo 2- Sem redução da mPAP	83	44	Metodo Fick; Planimetria	Gr I: 20% Gr II: 40%	GrI: 33mmHg GrII 27mmHg	GrI: 29mmHg GrII:25mmHg	Hemodinâmicos/ clínicos/ECO Desfecho CV combinados .	Fibrilação atrial, área valvar e Incursão dos folhetos: predizem não resposta. Não respondedores sem eventos a longo prazo.

RVS: resistência vascular sistêmica; mPAP: pressão arterial pulmonar média; CV: complacência ventricular; GR: grupo; Psap: pressão sistólica da artéria pulmonar; ECO: ecocardiograma; PAP: pressão arterial pulmonar; VMP: valvoplastia mitral percutânea; HP: hipertensão pulmonar.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Determinar o valor prognóstico da redução imediata da pressão arterial pulmonar nos pacientes com estenose mitral grave submetidos à valvoplastia mitral percutânea.

3.2 Objetivos específicos

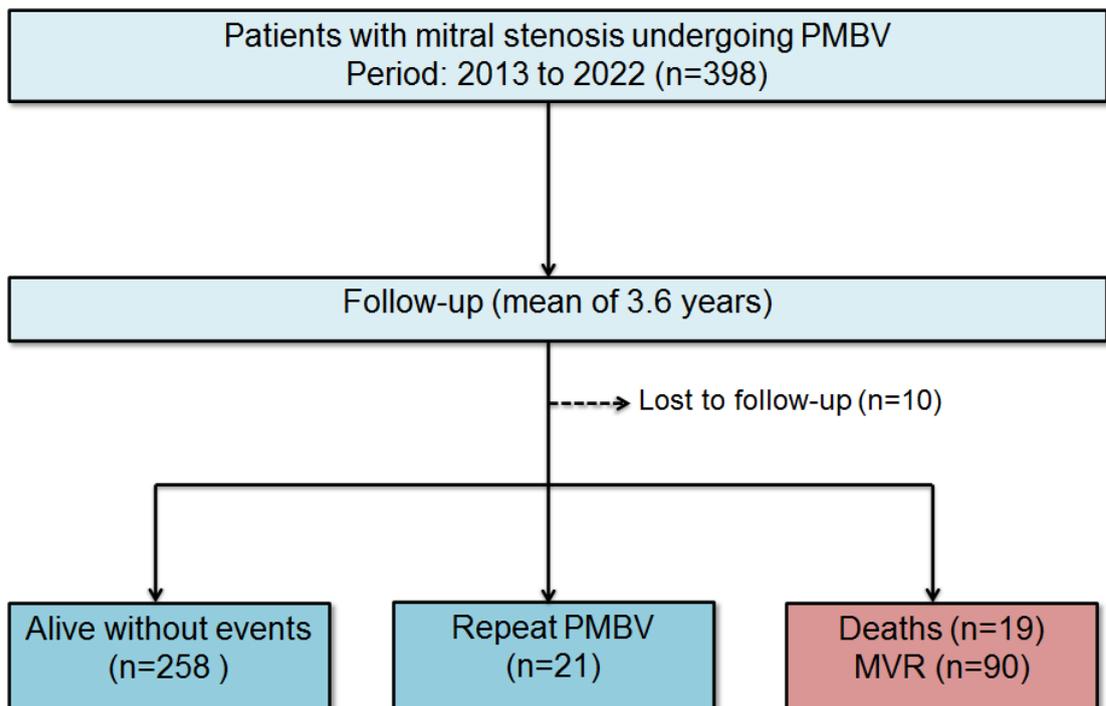
- a) Identificar os determinantes clínicos, ecocardiográficos e hemodinâmicos invasivos de desfechos clínicos adversos em longo prazo após a valvoplastia mitral percutânea.
- b) Relatar o comportamento da pressão arterial pulmonar, incluindo a sistólica, média e diastólica imediatamente após a intervenção valvar.
- c) Estabelecer o comportamento da pressão sistólica da artéria pulmonar por meio do ecocardiograma durante o seguimento e sua relação com desfechos clínicos.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de estudo observacional, prospectivo, com inclusão consecutiva dos pacientes com estenose mitral submetidos à valvoplastia mitral percutânea (FIG. 4).

Figura 4 - Fluxograma do estudo



Fonte: dados da pesquisa.

Pacientes portadores de EM foram encaminhados ao ambulatório de Cardiologia/Valvoplastia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) e incluídos consecutivamente durante o período de abril de 2013 a dezembro de 2022. Do total de 717 pacientes encaminhados para avaliação da EM, 398 foram submetidos à VMP após seleção criteriosa.

4.2 Seleção de amostra, critérios de inclusão e exclusão

Os indivíduos foram selecionados entre aqueles encaminhados ao Laboratório de Hemodinâmica do HC- UFMG que se submeteram à VMP, obedecendo aos seguintes critérios:

4.2.1 Critérios de inclusão

- a) Pacientes com estenose mitral reumática com área valvar menor que 1,5 cm² que tenham indicação para valvoplastia mitral percutânea com balão. Não foram incluídos os pacientes não elegíveis para o procedimento, especialmente por apresentarem critérios de exclusão, como anatomia desfavorável, trombo em átrio esquerdo, regurgitação mitral mais que moderada, outras alterações valvares concomitantes de indicação cirúrgica;
- b) concordância voluntária e por escrito (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de participação no estudo) (APÊNDICE A).

4.3 Descrição dos procedimentos

Os procedimentos médicos foram todos realizados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). Os pacientes foram internados na manhã do dia da realização da VMP. Todos eles realizaram ecocardiograma transtorácico (ETT) antes da realização da VMP no Setor de Ecocardiografia do HC-UFMG. Aqueles com fibrilação atrial complementaram a propedêutica com o ecocardiograma transesofágico para a exclusão de trombos em átrio esquerdo. O procedimento cirúrgico percutâneo foi realizado pelo Serviço de Hemodinâmica do HC-UFMG, de acordo com as técnicas estabelecidas, com uso de balão de Inoue em 100% dos casos⁽⁴²⁾.

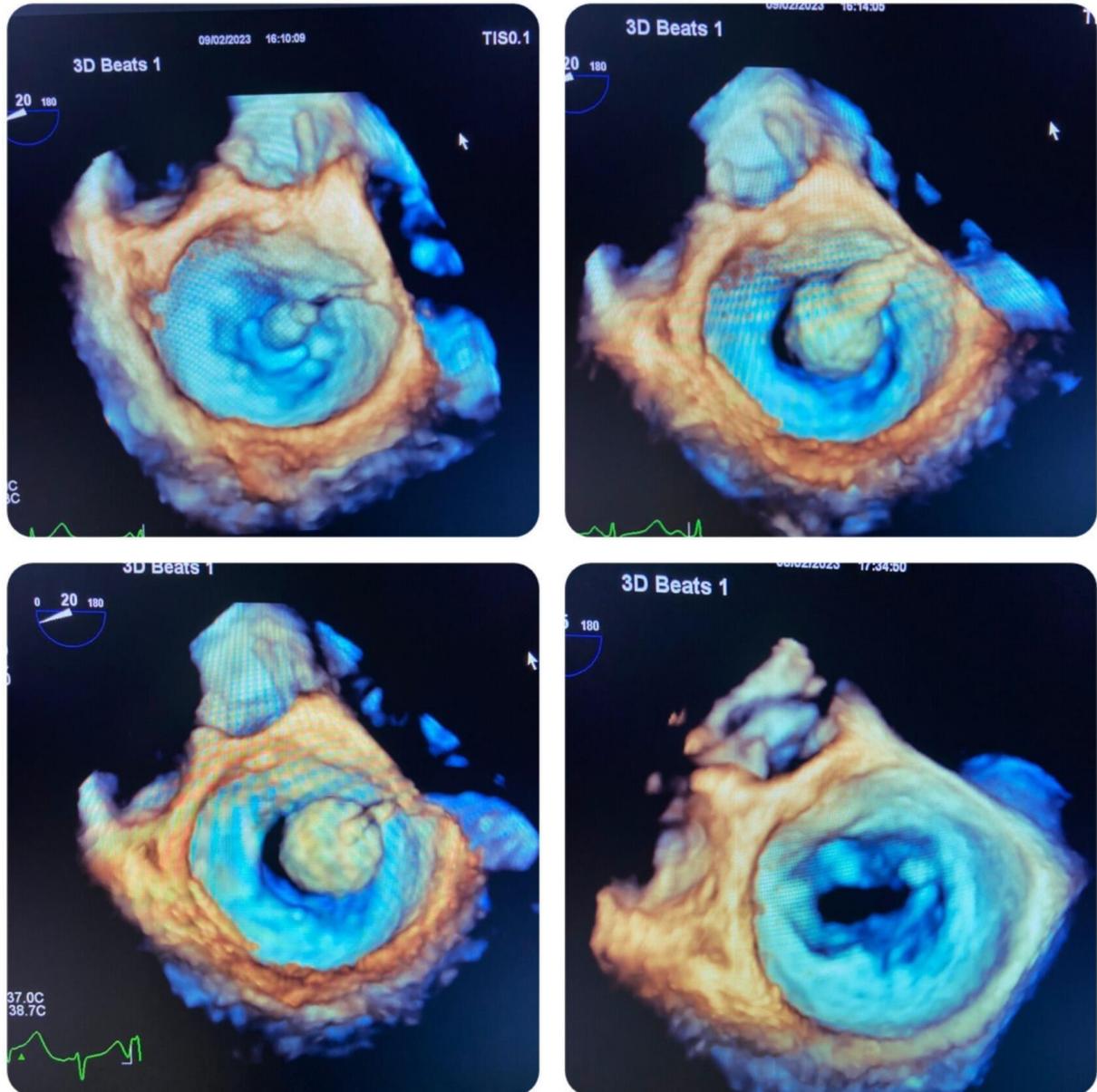
O paciente foi preparado pela equipe de enfermagem, avaliado pela equipe de anestesiologia e encaminhado ao Laboratório de Hemodinâmica, sendo este o local do procedimento. Inicialmente, foram puncionados os vasos femorais preferencialmente à direita, guiados por ultrassonografia, e posicionados dois introdutores (5F arterial e 8F venoso). Após as punções dos vasos femorais, foram medidas e registradas a pressão sistólica em artéria pulmonar (Psap), pressão diastólica em artéria pulmonar (Pdap), pressão média em artéria pulmonar (Pmap), pressão média no átrio direito (Pmad), pressão sistólica em ventrículo esquerdo (PSVE), pressão diastólica inicial (PD1VE) e final (PD2VE) no ventrículo esquerdo, pressão sistólica (Psao), pressão diastólica em aorta (Pdao) e pressão média em aorta (Pmao).

Após a punção transeptal, foi medida a pressão média no átrio esquerdo (PAE) e gradiente transmitral. Houve coleta de amostras de sangue arterial e venoso para cálculo dos débitos, índices e resistências pelo método de Fick⁽⁵⁸⁾. Foi colhido também nesse instante amostra de sangue para a dosagem de peptídeo natriurético cerebral (BNP). Após a realização da manometria pré-VMP, prosseguiu-se com a realização da punção transeptal (guiada pela fluoroscopia ou mais recentemente pelo ecocardiograma transesofágico). Foi utilizada uma bainha longa dedicada à punção transeptal (tipo *Mullins–Cook*[™] ou tipo *Swartz St Jude*[™] – 8F), a partir da qual se guiou a agulha de *Brokenbrough* (BRK ou BRK¹ 71 cm – St Jude[™]) e realizamos o acesso interatrial. Posicionamos o cateter balão de Inoue (*Boynton*[™] ou *Toray*[™] 8F) no átrio esquerdo (AE) e registrou-se o gradiente pressórico entre o AE e o ventrículo esquerdo (VE).

Confirmado e registrado o gradiente pressórico atrioventricular, posicionou-se cateter balão de Inoue através da valva mitral e insuflou-se brevemente no plano atrioventricular (FIG. 5) para que se produzisse adequada abertura do orifício valvar mitral estenótico⁽⁴⁰⁾. Depois de cada dilatação valvar, o paciente foi submetido à ecocardiografia transtorácica periprocedimento, com os seguintes objetivos principais:

- a) Determinar a área valvar mitral por planimetria;
- b) determinar o grau de regurgitação valvar mitral;
- c) determinar a abertura das comissuras;
- d) avaliar se há de outras complicações, como derrame pericárdico.

Figura 5 – Imagens de ECO 3D de uma paciente incluída no estudo, face atrial, mostrando o balão de Inoue sendo progressivamente insuflado no plano valvar mitral resultando em abertura da comissura anterolateral



Fonte: do autor.

A área considerada ideal para 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 $>1,76 \text{ cm}^2$ (59, 60). No entanto, para fins de análise deste estudo, continuaremos utilizando o ponto de corte clássico de sucesso de área valvar mitral $\geq 1,5 \text{ cm}^2$ (20). A partir da obtenção desses dados, o resultado de cada dilatação era classificado nas seguintes categorias:

- a) Área valvar mitral satisfatória ($\geq 1,5 \text{ cm}^2$) sem aumento no grau de regurgitação mitral: dilatação era considerada bem-sucedida e procedimento finalizado;
- b) área valvar mitral $< 1,5 \text{ cm}^2$ com aumento significativo 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 $< 1,5 \text{ cm}^2$ sem aumento significativo 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.

Imediatamente após a dilatação da valva mitral, repetiu-se todo o procedimento de registro das pressões nas câmaras cardíacas, coletas de sangue para realização dos cálculos dos débitos e resistências. Por fim, registrou-se também o gradiente transmitral.

Com os dados hemodinâmicos colhidos nesses momentos (pré e pós-VMP), foram calculados o gradiente transvalvar mitral, o gradiente transpulmonar, o débito cardíaco (DC), o índice cardíaco (IC), a resistência vascular sistêmica (RVS), índice de resistência vascular sistêmica (IRVS), resistência vascular pulmonar (RVP), o índice de resistência vascular pulmonar (IRVP), as complacências atrial (Ca), ventricular (Cv) e atrioventricular (Cav). As fórmulas utilizadas para os cálculos hemodinâmicos são pormenorizadas no QUADRO 4.

Quadro 4 - Variáveis hemodinâmicas medidas antes e logo após a VMP

Variáveis	Fórmula	Unidade
Débito cardíaco (DC)	$135 \times SC / 13,6 \times Hb \text{ (Sat. O}_2 \text{ aorta - Sat. O}_2 \text{ VCS)}$	L/min
Índice cardíaco (IC)	DC/ Superfície corpórea	L/ min/m ²
Resistência vascular sistêmica (RVS)	$P_{mao} - P_{mad} \times 80 / DC$	Dinas/seg/cm ⁵
Índice de resistência vascular sistêmica (IRVS)	RVS/ Superfície corpórea	Dinas/seg/cm ⁵ /m ²
Resistência vascular pulmonar (RVP)	$P_{map} - PMCP \times 80 / DC$	Wood
Índice de resistência vascular pulmonar	RVP/ Superfície corpórea	Wood/m ²
Complacência atrial (Ca)	(VS/ Variação da pressão atrial esquerda durante a sístole (mL/ mmHg)	mL/mmHg
Complacência Ventricular (Cv)	(VS/ Variação da pressão atrial esquerda durante a diástole (mL/ mmHg)	mL/mmHg
Complacência atrioventricular (Cav)	$(1/Ca + 1/CV) - 1$	mL/mmHg

Após 24 horas de realização do procedimento, coletou-se nova amostra de sangue venoso em veia periférica (5 mL) para dosagem sérica de BNP e realizou-se novo ecocardiograma transtorácico para se confirmar a efetividade do procedimento, afastar possíveis complicações e avaliar a função sistólica de ambos os ventrículos.

Todos os dados coletados durante e após o procedimento foram inseridos em formulários próprios e as curvas dos registros hemodinâmicos foram impressas e arquivadas (FIG. 6 e 7).

Figura 6 - Registro simultâneo de pressões nas câmaras esquerdas antes (à direita) e imediatamente após (à esquerda) da VMP, mostrando expressiva queda do gradiente atrioventricular



O registro pressórico em amarelo refere-se à pressão no ventrículo esquerdo e o registro rosa à pressão no átrio direito.

Fonte: do autor.

Figura 7 – Registros pressóricos em artéria pulmonar antes da valvoplastia mitral percutânea (à esquerda) e logo após o procedimento (à direita), mostrando queda significativa imediata da PAP



Fonte: do autor.

Os pacientes foram acompanhados clinicamente após a alta hospitalar no ambulatório especializado em valvopatias do anexo Bias Fortes do Hospital das Clínicas da UFMG. Os ecocardiogramas no seguimento foram realizados no setor de ecocardiografia do HC- UFMG, conforme indicações clínicas.

4.4 Cálculo amostral

O cálculo amostral foi realizado para se determinar o valor da resposta inadequada da pressão arterial pulmonar como preditor de eventos adversos. Empregou-se um modelo de regressão logística, considerando-se a diferença de 0,2 entre a probabilidade de se ter um evento diante de pressão arterial pulmonar elevada, tendo-se que a pressão arterial pulmonar fosse semelhante nos eventos e não eventos (hipótese nula), e a probabilidade de se ter o evento no caso de pressão arterial pulmonar elevada, dado que pressão arterial pulmonar elevada fosse diferente entre os grupos (hipótese alternativa).

O cálculo da amostra foi feito utilizando-se o *software* G Power, versão 3.1.0, adotando-se erro alfa de 0,05, poder estatístico de 95%. A amostra necessária para ajustar um modelo de regressão logística múltipla foi de 289 pacientes. Considerando-se que 10% dos pacientes poderiam ser excluídos após o procedimento por não apresentarem abertura adequada da valva ou desenvolverem regurgitação mitral, acrescentaram-se mais 30 pacientes na amostra, com o total de 319 pacientes (15 por complicações e cinco por perda de seguimento).

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). Foram seguidas as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos do Conselho Nacional de Saúde, Resolução 196/96. 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 ETICA 412/06 (ANEXO A).

5 RESULTADOS

5.1 Article - Assessing the prognostic significance of pulmonary arterial diastolic pressure reduction in patients undergoing percutaneous mitral balloon valvuloplasty

Igor Ferreira de Sales, MD ^{a,b}; Guilherme Rafael Sant'Anna Athayde, MD ^b; Lucas Lodi-Junqueira, MD; PhD ^b; Paulo Henrique M. Melo; Jose Luiz P Silva, PhD ^c; Marta Eugenia Alcici, MD ^b; William Antonio de Magalhães Esteves, MD, PhD^b; Maria do 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: Department of Statistics, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brazil.

INTRODUCTION

Rheumatic heart disease remains a significant public health concern in developing countries¹⁻³, with rheumatic mitral stenosis (MS) standing out as a main manifestation^{4,5}. The hallmark of rheumatic MS lies in the in the constriction of the mitral valve orifice, stemming from leaflet thickening, commissure fusion, and chordae shortening⁶. These structural alterations trigger a cascade of hemodynamic changes, initiating with elevated left atrial pressure which is subsequently reflected backward onto the pulmonary vasculature, resulting in the development of pulmonary hypertension (PH) before impacting the right heart chambers, potentially culminating in right heart failure^{7,8}. Pulmonary hypertension (PH) within this context is widely acknowledged as a predictor of adverse long-term cardiovascular events⁹.

Percutaneous mitral balloon valvuloplasty (PMBV) is the most commonly used treatment for MS in eligible patients, determined by anatomical and echocardiographic criteria¹⁰. There is a extensive clinical evidence underscores the

evident and sustained efficacy of PMBV, yielding favorable long-term outcomes¹¹. The procedure is anticipated to alleviate heart failure symptoms by reducing left atrial pressure, atrioventricular gradient, and an immediately reduction in pulmonary arterial pressure upon mitral valve opening¹².

The traditionally recognized predictors of adverse events following PMBV include age, post-procedure valve area, degree of mitral regurgitation and functional status¹⁰. Several prior studies have highlighted the effectiveness and safety of performing PMBV in patients with pre-existing PH^{13,14}. However, while the procedure effectively alleviates valve obstruction, it does not consistently lead to a reduction in pulmonary pressures. In our prior study involving patients undergoing PMBV, we found that mean pulmonary artery pressure values did not immediately decrease after the procedure in 28.7% of patients, despite successfully relieving the stenosis¹⁵. This highlights a gap in our understanding regarding the impact of changes in pulmonary pressures post-PBMV as an additional predictor of long-term adverse cardiovascular events.

Therefore, this study was designed to determine the role of alterations in pulmonary arterial pressures as predictors of long-term adverse cardiovascular events following PMBV.

METHODS

Study design, patient selection and definition of the primary endpoint

This is an observational, single-center, prospective study that consecutively included patients undergoing PMBV from April 2013 to December 2022 in the hemodynamics sector of the Hospital das Clínicas of the Federal University of Minas Gerais. All patients with symptomatic severe mitral stenosis, characterized by a valve area ≤ 1.5 cm² and deemed anatomically suitable for the procedure, who underwent PMBV were included. The primary long-term outcome was defined as a composite of death or the need for mitral valve replacement.

Data collection and processing

Follow-up clinical data were collected through in-person consultations or remotely, relying on information provided by close relatives of the patients. Echocardiographic assessments were performed in accordance with the current recommendations of the American Society of Echocardiography¹⁶. All measurements

were based on an average of three cycles during sinus rhythm or five cycles in cases of atrial fibrillation. A pre-procedure transthoracic echocardiogram was performed to quantify MS severity and assess valve anatomy, followed by a second assessment 48-72 hours post-procedure for evaluating procedural results and complications. Additionally, all patients underwent a transesophageal echocardiogram 24-48 hours before PMBV to rule out the presence of a thrombus in left atrium or left atrial appendage. Control transthoracic echocardiograms were also performed during follow-ups.

Invasive hemodynamic measurements were obtained before and immediately after(PBMV) and consisted of direct catheterization of the right and left chambers, through femoral access with JR4 and PigTail catheters, respectively, and concomitant pressure recording on a polygraph (TEB Instruments). Simultaneously with this recording, blood samples were collected from the aorta and pulmonary artery to perform index and resistance calculations, using the traditional Fick method, and to measure brain natriuretic peptide BNP¹⁷.

All PMBV in the present study were performed using the Inoue single-balloon antegrade technique¹⁸. The transseptal access was guided predominantly by fluoroscopy, except for the last two years 2021 and 2022 in which transesophageal echocardiography was used routinely¹⁹⁻²². The Inoue balloon catheter used (8F) was one of the brands commercially available at the time of valvuloplasty (Toray™ or Boynton™).

All pressure curves and periprocedural blood gas data were printed and archived. These measurements and calculations were made by two investigators who were unaware of the patients clinical data.

All clinical and hemodynamic data from the present study were recorded and stored in a specific database.

All procedures carried out in this research were in accordance with the standards for research involving human beings of the Brazilian National Health Council (Resolution 196/96) and were previously approved by the institution's research ethics committee. All patients signed a consent form.

Statistical analysis

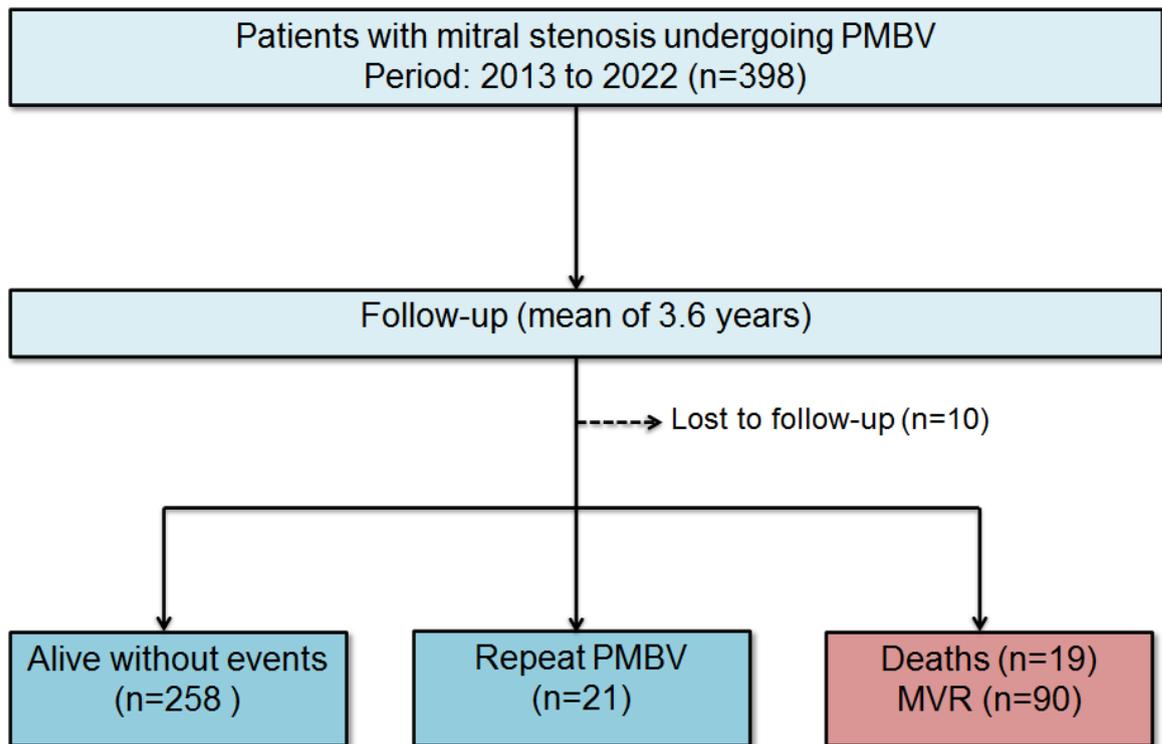
Continuous variables were presented as a mean \pm SD or median and interquartile range (IQR), and categorical variables were presented as absolute

values and percentages. The comparison of variables between patients who experienced adverse events and those who did not was conducted using the Chi-square test for categorical variables and the unpaired Student's t-test or Mann-Whitney test for continuous variables, depending on the appropriateness of the data distribution.

Two Cox proportional hazards regression models were used to identify the predictors of cardiovascular events. In the first model, post procedural variables were included adjusted for age, sex, NYHA functional class, right-sided HF, atrial fibrillation, and TR severity.

In the second model, alterations in hemodynamic parameters were incorporated. Specifically, changes in systolic, diastolic, and mean pulmonary artery pressure, as well as changes in left atrial pressure and left atrial compliance, were assessed. To prevent redundant predictors, variables were scrutinized for collinearity, and evidently interdependent covariates were not concurrently employed in the multivariable model. Given the substantial correlation among changes in the three pulmonary pressures, the alterations in diastolic pressure exhibited superior discrimination power and were hence incorporated into the final model.

Statistical analysis was performed using the software Statistical Package for Social Sciences for Windows, version 22.0 (Statistical Package for Social Sciences - SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Figure 1 - Flowchart of the study

Source: research data.

RESULTS

The baseline characteristics of the study population, categorized based on adverse outcomes, are presented in Table 1. As expected, patients experiencing events were older, were in a higher NYHA functional class, and showed a higher prevalence of moderate or severe TR. Regarding echocardiographic characteristics, the severity of mitral stenosis was similar between the two groups, despite higher scores assessing valve morphology observed in patients who experienced events compared to those who did not.

Notably, among the pre-procedure hemodynamic parameters measured invasively, only pulmonary diastolic artery pressure values were elevated in patients who experienced events compared to those who did not, which drew special attention to this variable.

Table 1 - Baseline characteristics of the study population stratified according to adverse outcomes

Clinical data	Without events (n=279)	Events (n=109)	P value
Age (years)	44.7 ± 12.1	49.9 ± 11.9	<0.001
Female gender (%)	232 (83)	97 (89)	0.098
NYHA class III-IV (n/%)	109 (40)	57 (53)	0.016
Atrial fibrillation (n/%)	81 (30)	37 (34)	0.213
Previous valvuloplasty *	57 (21)	35 (33)	0.011
Heart rate (bpm)	68 (60-79)	70 (62-77)	0.798
Systolic blood pressure (mmHg)	114 (100-12)	120 (110-130)	0.041
Diastolic blood pressure (mmHg)	75 (70-80)	80 (70-80)	0.218
Echocardiographic data			
LVDd (mm)	48 (44-52)	47 (44-50)	0.406
LVSd (mm)	31 (28-34)	30 (28-34)	0.042
LVEF (%)	62.4 ± 7.2	63 (58-69)	0.692
LA dimension (mm)	49 (45 -53)	51 (48-55)	0.008
LAV index (mL/m ²)	55 (47-70)	55 (44-70)	0.869
RA area (cm ²)	16 (13-20)	18 (14-23)	0.046
Peak gradient (mmHg)	19 (15-24)	18.5 (14-22)	0.258
Mean gradient (mmHg)	10 (8-14)	10 (7-13)	0.086
Mitral valve area (cm ²) †	1.02 (0.8-1.2)	1.01 (0.8-1.2)	0.773
Wilkins score	7(6-8)	8 (7-9)	0.001
Revisited echo score	2 (0-3)	2 (0-3.5)	0.010
Tricuspid annular motion (mm)	18 (16-20)	17 (14-20)	0.062
SPAP (mmHg)	43 (34-55)	41 (35-53)	0.793
Systolic annular velocity (cm/s)	10.4 (9.0-11.6)	10.2 (8.5-11.3)	0.274
Right ventricular FAC (%)	47 (37-53)	46 (37-53)	0.718
Moderate MR (n/%)	6 (2)	7 (6)	0.042
Moderate/severe TR (n/%)	32 (12)	31 (28)	<0.001
Net AV compliance (mL/mmHg)	4.6 (3.7-5.6)	4.4 (3.6-5.9)	0.801
Hemodynamic data			
LA pressure (mmHg)	21 (15-28)	23 (16-30)	0.133
SPAP (mmHg)	45 (36-60)	45 (38-60)	0.654
MPAP (mmHg)	29 (22-38)	32 (24-40)	0.075
Dpap (mmHg)	20 (14-27)	22 (15-30)	0.026
Cardiac index (L/min/m ²)	2.2 (1.9-2.8)	2.2 (1.8-2.8)	0.427
TPG (mmHg) ‡	7.8 (3-14)	8.0 (4-13)	0.765
PVR (wood unit) §	3.0 (1.1-5.8)	2.5 (1.0-5.0)	0.518
LA compliance (mL/mmHg)	4.9 (3.4-7.2)	4.4 (3.0-8.8)	0.851

Data are expressed as the mean value ± SD, median (interquartile range), or absolute numbers (percentage).

* Surgical commissurotomy or percutaneous valvuloplasty.

† Mitral valve area by planimetry.

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

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

Abbreviations: LA = left atrium; LAV = left atrial volume; LVDd = left ventricular end-diastolic diameter; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVSd= left ventricular end-systolic diameter; MR = mitral regurgitation; RA = right atrium; SPAP = systolic pulmonary artery pressure; PVR = pulmonary vascular resistance; FAC = right ventricular fractional area change; TPG = transpulmonary pressure gradient; TR = tricuspid regurgitation.

Of the 398 patients who underwent PMBV, 36 patients developed severe mitral regurgitation (MR). In 43 patients, there was an increase in the degree of MR while in 50 patients, an adequate mitral valve area was not achieved. Only 10

patients were lost to follow-up during the period analyzed. The study flowchart is represented in Figure 1. There was immediate success in patients 268 patients (67.3%).

The hemodynamic characteristics measured by echocardiogram and invasive measurements immediately after PBMV are presented in Table 2. Post-PBMV echocardiographic parameters consistently revealed that patients experiencing long-term adverse outcomes exhibited a smaller final mitral valve area, a larger transmitral pressure gradient, elevated left atrial pressure. Consequently leading to higher systolic pulmonary artery pressure.

Immediate invasive data showed that patients with long-term cardiovascular outcomes had higher residual left atrial pressure and elevated pressures within the pulmonary arterial bed, including systolic, diastolic, and mean pressures, along with an increased transpulmonary gradient. Pulmonary vascular resistance measured invasively post-procedure, however, did not display a significant difference between the two groups.

Table 2 - Post procedural data stratified according to adverse outcomes

Postprocedural values*	Without events (n=279)	Events (n=109)	P value
Echocardiographic data			
LAV index (mL/m ²)	57 (43-67)	64 (47-78)	0.164
Peak gradient (mmHg)	10.7 (8-13)	14 (10.8-19)	<0.001
Mean gradient (mmHg)	4.8 (3.5-6.0)	6.5 (5.0-8.5)	<0.001
Mitral valve area (cm ²)	1.75 (1.6-1.9)	1.53 (1.3-1.7)	<0.001
Tricuspid annular motion (mm)	18 (16-21)	18 (16-19)	0.158
SPAP (mmHg)	33 (28-40)	38 (32-46)	0.001
Systolic annular velocity (cm/s)	10.3 (8.8-11.7)	10.3 (8.7-12.0)	0.664
Right ventricular FAC (%)	49 (43-55)	50 (42-55)	0.897
Hemodynamic data			
LA pressure (mmHg)	15 (11-18)	19 (14-23)	<0.001
SPAP (mmHg)	37 (32-46)	45 (35-51)	0.006
MPAP (mmHg)	23 (18-29)	30 (21-35)	<0.001
Dpap (mmHg)	15 (12-20)	22 (14-27)	<0.001
Cardiac index (L/min/m ²)	2.3 (2.0-2.9)	2.3 (1.9-2.7)	0.528
TPG (mmHg)	16 (10-21)	17 (12-25)	0.018
PVR (wood unit)	2.6 (1.6-4.6)	2.3 (1.1-4.3)	0.258

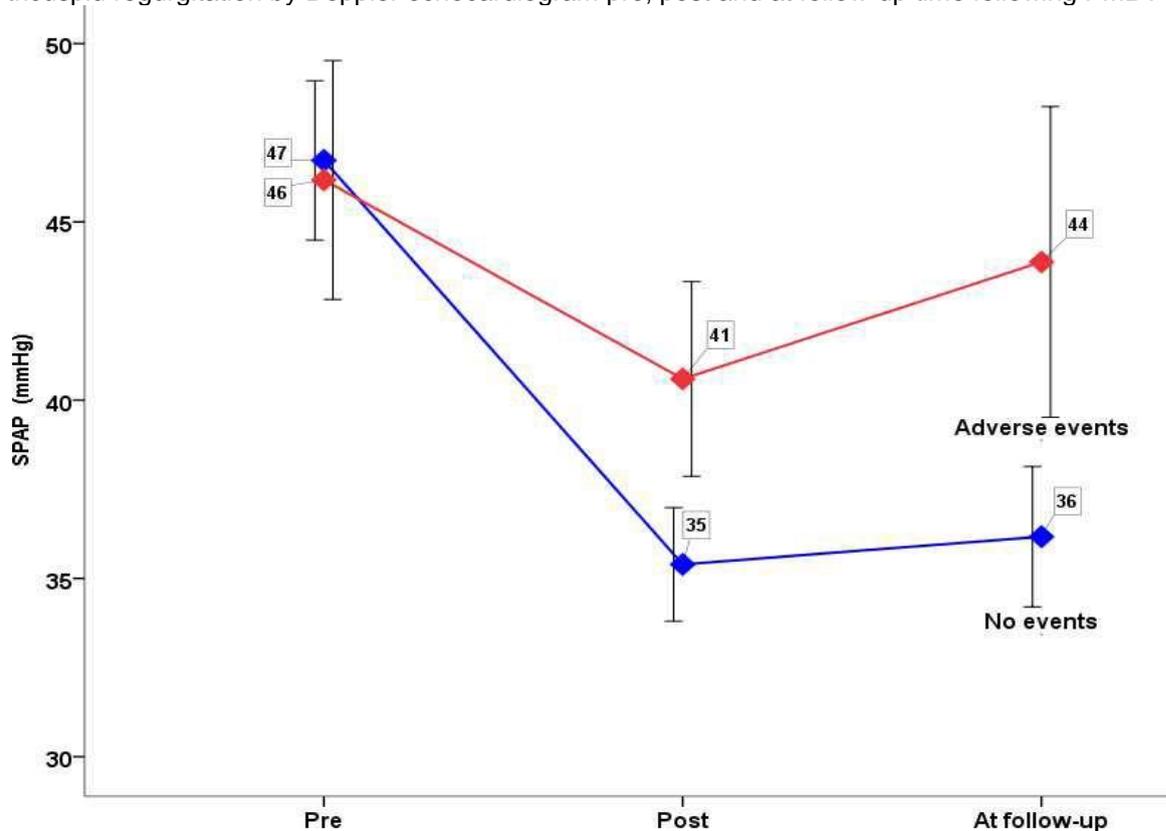
*24 to 48 hours after PBMV.

Predictors of long-term cardiovascular events

At a median follow-up of 3.6 years, 109 (28%) patients had an adverse outcome of death or mitral valve replacement. In only (10) 2.5% the follow-up was not completed. Echocardiographic study during the follow-up (mean of 2.5 years) in

patients without events at the follow-up time revealed comparable pre-procedural systolic pulmonary artery pressure (SPAP) between those with and without events. However, among event-free patients, SPAP decreased markedly immediately after PMBV with further diminishing during subsequent follow-ups. Conversely, patients with adverse events showed a less pronounced reduction in SPAP post-procedure, followed by progressive increase over time (Figure 2).

Figure 2 - Estimation of systolic pulmonary artery pressure using the pressure gradient obtained from tricuspid regurgitation by Doppler echocardiogram pre, post and at follow-up time following PMBV

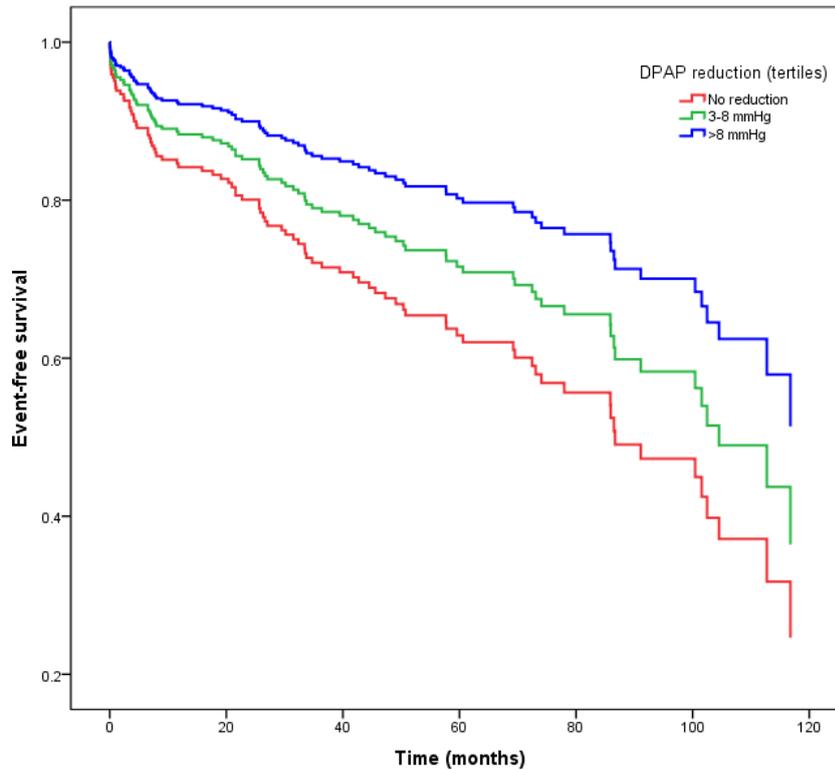


In the overall population, systolic pulmonary artery pressure was 46.5 ± 18.2 mmHg.
Source: research data.

The multivariate analysis (Table 3), initially adjusted for post-procedure echocardiographic parameters, and later refined to account for invasive pressure variations following PMBV identified specific parameters predictive of long-term cardiovascular events. The predictors included right-sided heart failure [2.619 (1.537-4.464)], post-procedure mitral valve area [0.097 (0.039-0.243)], increased mean gradient after the procedure [1.080 (1.003-1.163)], presence of post procedural severe mitral regurgitation [3.151 (2.195-4.522)], the extend of reduction in

pulmonary diastolic pressure [0.962 (0.927-0.998)], and the degree of increase in atrial compliance [0.967 (0.941-0.995)].

Figure 3- Analysis of event-free survival (Kaplan – Meier) stratified by tertiles of drop in diastolic pulmonary artery pressure.



Source: research data

For the purposes of a more refined analysis, we divided the patients into tertiles stratified by the drop in pulmonary arterial diastolic pressure (Dpap) after PBMV (Figure 3). The first group being the patients without a drop in Dpap, the second tertile of individuals with a drop of 3-8mmHg and the third of patients who showed a more significant drop (>8mmHg). The analysis showed event-free survival proportional to the drop in Dpap being significant in patients with a mild drop (3-8mmHg) ($p < 0.016$) and greater in patients with a drop > 8 mmHg ($p < 0.05$).

Table 3 - Predictors of adverse outcomes after percutaneous mitral balloon valvuloplasty on univariable and multivariable Cox proportional hazard models

Variables	No events* (n=279)	Cardiovascular events (n=109)	Unadjusted		Multivariable adjustment for post-procedural results		Multivariable adjustment for changes in variables		
			HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value	
At baseline									
Age, years	44.7 ± 12.1	49.9 ± 11.9	1.041 (1.024-1.058)	<0.001	1.023 (1.001-1.045)	0.042	
Female sex	232 (83)	97 (89)	1.574 (0.863-2.870)	0.139	0.932 (0.437-1.986)	0.855	
NYHA class III-IV	112 (40)	58 (53)	1.905 (1.301-2.789)	0.001	2.004 (1.255-3.201)	0.004	
Right-sided HF	56 (20)	46 (42)	2.178 (1.472-3.225)	<0.001	1.941 (1.213-3.108)	0.006	2.619 (1.537-4.464)	<0.001	
Atrial fibrillation	84 (30)	37 (34)	1.504 (1.008-2.245)	0.042	1.109 (0.643-1.912)	0.710	
Mod/Sev TR	32 (12)	31 (28)	1.811 (1.194-2.748)	0.005	1.411 (0.839-2.371)	0.194	
Post procedural variables									
Mitral valve area (cm ²)	1.74 ± 0.26	1.53 ± 0.27	0.081 (0.037-0.176)	<0.001	0.129 (0.054-0.307)	<0.001	0.097 (0.039-0.243)	<0.001	
Mean gradient (mmHg)	5.1 ± 2.6	6.9 ± 2.9	1.107 (1.070-1.145)	0.001	1.120 (1.056-1.188)	<0.001	1.080 (1.003-1.163)	0.041	
Mod/Sev MR	47 (17)	50 (38)	2.922 (2.231-3.827)	<0.001	2.734 (1.977-3.781)	<0.001	3.151 (2.195-4.522)	<0.001	
Changes in the hemodynamic data									
SPAP (mmHg)	7 (1-15)	5 (0-10)	0.963 (0.943-0.983)	<0.001	
MPAP (mmHg)	4 (1-11)	3 (-1-8)	0.956 (0.930-0.983)	0.002	
DPAP (mmHg)	3.5 (0-8)	2.0 (-2-5.3)	0.945 (0.917-0.974)	<0.001	0.962 (0.927-0.998)	0.038	
LA pressure (mmHg)	6 (3-10)	4 (0-8)	0.923 (0.900-0.948)	<0.001	
LA compliance (mL/mmHg)	1.9 (0.55-5.2)	1.5 (-0.9-3.2)	0.951 (0.916-0.988)	0.010	0.967 (0.941-0.995)	0.019	
AV compliance (mL/mmHg)	0.31 (-0.16-1.04)	0.08 (-0.75-0.72)	0.771 (0.635-0.935)	0.008	

*In 10 patients (2.5%) follow-up data was not obtained.

AV = atrioventricular compliance; DPAP = diastolic pulmonary artery pressure; LA = left atrial; LV= left ventricle MPAP= mean pulmonary artery pressure; SPAP= systolic pulmonary artery pressure.

DISCUSSION

The data presented in this study represents the outcomes following PMBV in a contemporary cohort treated at a specialized tertiary center. While the immediate success rates slightly lag behind those of the prominent references, the incidence of periprocedural complications aligns with previously demonstrated results^{11,23}. The present study showed that the predictors of long-term outcomes encompassed right-sided heart failure, post-procedural variables indicative of the procedure success, and the degree of reduction in diastolic pulmonary artery pressure subsequent to the valve intervention. Furthermore, the level of improvement in left atrial compliance following PMBV was identified as an additional factor linked to clinical outcomes. In general, contemporary immediate results, compared to previous cohorts, tend to have more suboptimal results, which can be attributed to the selection of patients exhibiting greater clinical severity and a higher prevalence of comorbidities. In a comprehensive cross-sectional study analyzing balloon mitral valvuloplasty in the US, there were observed trends indicating a decrease in overall utilization and a simultaneous rise in procedural complication rates over a period of 13 years²⁴.

Predictors of long-term outcomes following PMBV: additional value of changes in Dpap

Clinical signs of right-sided heart failure is a crucial determinant of events, as demonstrated in previous studies^{11,24,25}. The right ventricular dysfunction is due to pulmonary hypertension, long-lasting pulmonary and systemic congestion, with possible persistent structural changes in the lung bed and right chambers.

The echocardiographic parameters observed post-procedure in our study align closely with previously reported indicators, reflecting the procedural quality^{26,27}. They reflect the importance of achieving a wide opening of the mitral valve, resulting in a substantial reduction in the transmitral pressure gradients, while avoiding the development of mitral regurgitation post-procedure.

Pre-procedure pulmonary artery pressure is considered an independent factor associated with long-term events in several studies^{26,28,29} (Portuguese, Argentine, Chinese). However, the role of the drop in pulmonary pressure after PBMV is still poorly studied and its prognostic value is unknown. The immediate drop in PAP would be an expected successful PBMV response, however in some patients with more advanced disease, this immediate drop in PAP is not complete. This can be

related to a component that not only reflects the increased pressure of the left atrium but also a remodeling of the pulmonary vascular bed. Fawzy et al. attributed this residual pressure after PBMV as a result of pulmonary vascular hyperresistance, which would decrease within 4 to 6 months and not immediately^{12,30,31}. Subsequent studies data observed that pulmonary arterial pressure was excessively increased in relation to left atrial pressure in some patients with MS undergoing PBMV. Therefore, the hypothesis that a high pre-procedure transpulmonary gradient was related to a worse long-term prognosis was raised, which was not subsequently confirmed²⁷.

After multivariate analysis, we observed that the diastolic component of PAP remained a predictor of long-term events, with higher discrimination power compared with systolic and mean PAP. This finding indicates that it reflects pulmonary vascular resistance rather than solely representing the passive component associated with elevated left atrial pressure.

This result refines the findings described in previous studies⁹ as it strongly suggests that when diastolic pulmonary arterial pressure (Dpap) is not reduced after the procedure there is a remodeling component already installed in the pulmonary vasculature, reflecting more advanced disease and consequently a worse prognosis.

Left atrial compliance is consolidated after another study by our group as a factor capable of predicting long-term cardiovascular events in patients undergoing PBMV^{23,32}.

Limitations of the study

The study presented has a series of limitations that may reduce the ability to reproduce its results in other locations. The fact that it is observational, single center and brings with it limitations inherent to this design. Another issue that makes it difficult to extrapolate its results is the fact that the study was carried out in a tertiary cardiology university hospital where there are more seriously ill patients despite also having a more experienced technical operational team.

CONCLUSIONS

This study demonstrated that the prompt decrease in diastolic pulmonary artery pressure subsequent to PBMV serves as a reliable predictor of long-term cardiovascular events. Furthermore, an immediate improvement in left atrial compliance, another invasive hemodynamic parameter, emerges as a predictive

factor for events. Additionally, traditionally acknowledged post-procedural variables indicating procedural success continued to be important predictors of outcomes.

References

1. Arvind B, Ramakrishnan S. Rheumatic fever and rheumatic heart disease in children. *Indian Journal of Pediatrics*. 2020;87(4):305-11.
2. Ralph AP, Noonan S, Wade V, Currie BJ. The 2020 Australian guideline for prevention, diagnosis and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *The Medical Journal of Australia*. 2021;214(5):220-7.
3. Yakimenko E, Zakatova L, Tbilili V, Antipova N, Kolomiets S, Tikhonchuk N, *et al*. Current trends in the prevention, diagnosis and treatment of rheumatic fever and rheumatic heart disease (review)]. *Georgian Medical News*. 2019(297):88-94.
4. Wunderlich NC, Dalvi B, Ho SY, Kùx H, Siegel RJ. Rheumatic Mitral valve stenosis: Diagnosis and treatment options. *Current Cardiology Reports*. 2019;21(3):14.
5. Chandrashekhar Y, Westaby S, Narula JJTL. Mitral stenosis. *Lancet*. 2009;374(9697):1271-83.
6. Nunes MCP, Levine RA, Braulio R, Pascoal-Xavier MA, Elmariah S, Gomes NFA, *et al*. Mitral regurgitation after percutaneous mitral valvuloplasty: Insights into mechanisms and impact on clinical outcomes. *Journal of American College Cardiology - JACC Cardiovascular Imaging*. 2020;13(12):2513-26.
7. Martinez C, Tsugu T, Sugimoto T, Lancellotti P. Pulmonary hypertension with valvular heart disease: When to Treat the valve disease and when to treat the pulmonary hypertension. *Current Cardiology Reports*. 2019;21(12):151.
8. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, *et al*. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2023;61(1).
9. Jorge E, Pan M, Baptista R, Romero M, Ojeda S, Suárez de Lezo J, *et al*. Predictors of very late events after percutaneous mitral valvuloplasty in patients with mitral stenosis. *The American Journal of Cardiology*. 2016;117(12):1978-84.
10. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, *et al*. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). 2022;43(7):561-632.
11. Meneguz-Moreno RA, Costa JR, Jr., Gomes NL, Braga SLN, Ramos AIO, Meneghelo Z, *et al*. Very long term follow-up after percutaneous balloon mitral

- valvuloplasty. *Journal of American College Cardiology - JACC Cardiovascular interventions*. 2018;11(19):1945-52.
12. Fawzy ME, Mimish L, Sivanandam V, Lingamanaicker J, Patel A, Khan B, *et al*. Immediate and long-term effect of mitral balloon valvotomy on severe pulmonary hypertension in patients with mitral stenosis. *American Heart Journal*. 1996;131(1):89-93.
 13. Ozkan H, Bozat T, Tiryakioglu SK, Ari H. Should we wait until severe pulmonary hypertension develops? Efficacy of percutaneous mitral balloon valvuloplasty in patients with severe pulmonary hypertension: A subgroup analysis of our experience. *Cardiology Journal*. 2016;23(2):184-8.
 14. Pourafkari L, Ghaffari S, Ahmadi M, Tajlil A, Aslanabadi N, Nader ND. Pulmonary hypertension in rheumatic mitral stenosis revisited. *Herz*. 2017;42(8):746-51.
 15. Sales IF, Lodi-Junqueira L, GRS, Alcici ME, Diamantino TC, Barbosa e Silva LC, *et al*. Pulmonary artery pressure response to percutaneous mitral valvuloplasty: Associated factors and clinical implications. *Catheter Cardiovascular Intervencion*. 2022;99(3):915-23.
 16. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, *et al*. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of, Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2016;17(4):412.
 17. Godfrey S, Silverman M, Wolf E, Zeidifard E. Reproducibility of the indirect (CO₂) Fick method for the calculation of cardiac output. *Journal of Physiology*. 1972;222(1):89p-90p.
 18. Inoue K, Feldman TJC. Diagnosis c. percutaneous transvenous mitral commissurotomy using the Inoue balloon catheter. *Catheter Cardiovascular Diagnosis*. 1993;28(2):119-25.
 19. Almendarez M, Alvarez-Velasco R, Pascual I, Alperi A, Moris C, Avanzas P. Transseptal puncture: Review of anatomy, techniques, complications and challenges, a critical view. *International Journal of Cardiology*. 2022;351:32-8.
 20. Simard T, El Sabbagh A, Lane C, Killu AM, Alkhouli M, Pollak PM, *et al*. Anatomic approach to transseptal puncture for structural heart interventions. *Journal of American College Cardiology - JACC Cardiovascular interventions*. 2021;14(14):1509-22.
 21. Rosu R, Cismaru G, Muresan L, Puiu M, Gusetu G, Istratoaie S, *et al*. Intracardiac echocardiography for transseptal puncture. A guide for cardiac electrophysiologists. *Medicine Ultrason*. 2019;21(2):183-90.
 22. Vahanian A, Brochet E. Transseptal puncture for structural heart intervention: an old technique with new indications. *Heart*. 2017;103(22):1830-7.

23. Nunes MCP, Tan TC, Elmariah S, Lodi-Junqueira L, Nascimento BR, do Lago R, *et al.* Net atrioventricular compliance is an independent predictor of cardiovascular death in mitral stenosis. *Heart*. 2017;103(23):1891-8.
24. Badheka AO, Shah N, Ghatak A, Patel NJ, Chothani A, Mehta K, *et al.* Balloon mitral valvuloplasty in the United States: a 13-year perspective. *American Journal of Medicine*. 2014;127(11):1126.e1-e12.
25. 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(12):1465-71.
26. Jorge E, Baptista R, Faria H, Calisto J, Matos V, Gonçalves L, *et al.* Mean pulmonary arterial pressure after percutaneous mitral valvuloplasty predicts long-term adverse outcomes. *Revista Portuguesa de Cardiologia: órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia*. 2012;31(1):19-25.
27. Hart SA, Krasuski RA, Wang A, Kisslo K, Harrison JK, Bashore TM. Pulmonary hypertension and elevated transpulmonary gradient in patients with mitral stenosis. *The Journal of Heart Valve Disease*. 2010;19(6):708-15.
28. Sarmiento RA, Blanco R, Gigena G, Lax J, Escudero AG, Blanco F, *et al.* Initial Results and Long-Term Follow-up of Percutaneous Mitral Valvuloplasty in Patients with Pulmonary Hypertension. *Heart, Lung & Circulation*. 2017;26(1):58-63.
29. Maoqin S, Guoxiang H, Zhiyuan S, Luxiang C, Houyuan H, Liangyi S, *et al.* The clinical and hemodynamic results of mitral balloon valvuloplasty for patients with mitral stenosis complicated by severe pulmonary hypertension. *European Journal of Internal Medicine*. 2005;16(6):413-8.
30. Fawzy ME, Osman A, Nambiar V, Nowayhed O, El DA, Badr A, *et al.* Immediate and long-term results of mitral balloon valvuloplasty in patients with severe pulmonary hypertension. *The Journal of Heart Valve Disease*. 2008;17(5):485-91.
31. Fawzy ME, Hassan W, Stefadouros M, Moursi M, El Shaer F, Chaudhary MA. Prevalence and fate of severe pulmonary hypertension in 559 consecutive patients with severe rheumatic mitral stenosis undergoing mitral balloon valvotomy. *The Journal of Heart Valve Disease*. 2004;13(6):942-7; discussion 7-8.
32. Athayde GRSA, Nascimento BR, Elmariah S, Lodi-Junqueira L, Soares JR, Saad GP, *et al.* Impact of left atrial compliance improvement on functional status after percutaneous mitral valvuloplasty. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2019;93(1):156-63.

6 CONCLUSÕES

Os dados apresentados nessa tese contribuem de forma inequívoca para o entendimento detalhado do comportamento da pressão arterial pulmonar após a VMP. Análises pormenorizadas foram capazes de identificar as variáveis clínicas, ecocardiográficas e hemodinâmicas invasivas preditoras de eventos adversos em longo prazo.

Mais especificamente podemos concluir que:

- 1- A magnitude da redução da pressão arterial diastólica pulmonar foi um preditor independente de eventos adversos após a VMP, após ajuste por variáveis que expressam os resultados do procedimento.
- 2- As variáveis capazes de predizer eventos cardiovasculares adversos em longo prazo foram insuficiência cardíaca direita e área valvar, gravidade da regurgitação mitral e gradiente médio transvalvar pós-procedimento. Além disso, o grau de redução da pressão arterial diastólica e do aumento da complacência atrial esquerda pós-VMP foram preditores de desfechos.
- 3- A pressão arterial pulmonar média, assim como seus componentes sistólico e diastólico, apresentaram queda significativa imediatamente após a VMP com redução mais acentuada entre os pacientes que não apresentaram eventos cardiovasculares adversos em longo prazo.
- 4- A pressão sistólica na artéria pulmonar, estimada por meio do ecocardiograma durante o seguimento após a VMP manteve-se mais elevada nos pacientes que apresentaram eventos adversos.

REFERÊNCIAS

1. Leal M, Passos LSA, Guarçoni FV, Aguiar JMS, Silva R, Paula TMN, et al. Rheumatic heart disease in the modern era: recent developments and current challenges. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2019;52:e20180041.
2. Watkins DA, Beaton AZ, Carapetis JR, Karthikeyan G, Mayosi BM, Wyber R, et al. Rheumatic Heart Disease Worldwide: JACC Scientific Expert Panel. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(12):1397-416.
3. Arvind B, Ramakrishnan S. Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease in Children. *Indian journal of pediatrics*. 2020;87(4):305-11.
4. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF. *Braunwald's Heart Disease E-Book: A Textbook of Cardiovascular Medicine*: Elsevier Health Sciences; 2018.
5. Harb SC, Griffin BP. Mitral Valve Disease: a Comprehensive Review. *Current cardiology reports*. 2017;19(8):73.
6. Fever WRJRoawECW, Geneva. *Rheumatic Heart Disease*. 2004.
7. Ralph AP, Noonan S, Wade V, Currie BJ. The 2020 Australian guideline for prevention, diagnosis and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *The Medical journal of Australia*. 2021;214(5):220-7.
8. Muhamed B, Mutithu D, Aremu O, Zühlke L, Sliwa K. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: Facts and research progress in Africa. *International journal of cardiology*. 2019;295:48-55.
9. Wunderlich NC, Dalvi B, Ho SY, Kùx H, Siegel RJ. Rheumatic Mitral Valve Stenosis: Diagnosis and Treatment Options. *Current cardiology reports*. 2019;21(3):14.
10. Chandrashekhar Y, Westaby S, Narula JJTL. Mitral stenosis. 2009;374(9697):1271-83.
11. Tichelbäcker T, Dumitrescu D, Gerhardt F, Stern D, Wissmüller M, Adam M, et al. Pulmonary hypertension and valvular heart disease. *Herz*. 2019;44(6):491-501.
12. Navas-Blanco JR, Miranda J, Gonzalez V, Mohammed A, Aljure OD. Supra-systemic pulmonary hypertension after complicated percutaneous mitral balloon valvuloplasty: a case report and review of literature. *BMC anesthesiology*. 2021;21(1):258.
13. Baumgartner H, lung B, Otto CM. Timing of intervention in asymptomatic patients with valvular heart disease. *European heart journal*. 2020;41(45):4349-56.
14. Martinez C, Tsugu T, Sugimoto T, Lancellotti P. Pulmonary Hypertension with Valvular Heart Disease: When to Treat the Valve Disease and When to Treat the Pulmonary Hypertension. *Current cardiology reports*. 2019;21(12):151.
15. Parvathy UT, Rajan R, Faybushevich AG. Reversal of abnormal cardiac parameters following mitral valve replacement for severe mitral stenosis in relation to pulmonary artery pressure: A retrospective study of noninvasive parameters - Early and late pattern. *Interventional medicine & applied science*. 2016;8(2):49-59.
16. MacIver DH, Adeniran I, MacIver IR, Revell A, Zhang H. Physiological mechanisms of pulmonary hypertension. *American heart journal*. 2016;180:1-11.
17. Magne J, Pibarot P, Sengupta PP, Donal E, Rosenhek R, Lancellotti P. Pulmonary hypertension in valvular disease: a comprehensive review on pathophysiology to therapy from the HAVEC Group. *JACC Cardiovascular imaging*. 2015;8(1):83-99.
18. Adir Y, Amir O. Pulmonary hypertension associated with left heart disease. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2013;34(5):665-80.
19. Fang JC, DeMarco T, Givertz MM, Borlaug BA, Lewis GD, Rame JE, et al. World Health Organization Pulmonary Hypertension group 2: pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult--a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2012;31(9):913-33.
20. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: developed by the Task Force for the

management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). 2022;43(7):561-632.

21. Braunwald E, Braunwald NS, Ross Jr J, Morrow AG, JNEJoM. Effects of mitral-valve replacement on the pulmonary vascular dynamics of patients with pulmonary hypertension. 1965;273(10):509-14.
22. Dalen JE, Matloff JM, Evans GL, Hoppin Jr FG, Bhardwaj P, Harken DE, et al. Early reduction of pulmonary vascular resistance after mitral-valve replacement. 1967;277(8):387-94.
23. Krishnamoorthy KM, Dash PK, Radhakrishnan S, Shrivastava SJAJoC. Response of different grades of pulmonary artery hypertension to balloon mitral valvuloplasty. 2002;90(10):1170-3.
24. Bergler-Klein J, Gyöngyösi M, Maurer G. The role of biomarkers in valvular heart disease: focus on natriuretic peptides. The Canadian journal of cardiology. 2014;30(9):1027-34.
25. Ferreira de Sales I, Lodi-Junqueira L, Rafael Sant'Anna Athayde G, Eugenia Alcici M, Costa Diamantino T, Campos Barbosa e Silva L, et al. Pulmonary artery pressure response to percutaneous mitral valvuloplasty: Associated factors and clinical implications. 2022;99(3):915-23.
26. Nobuyoshi M, Arita T, Shirai S-i, Hamasaki N, Yokoi H, Iwabuchi M, et al. Percutaneous balloon mitral valvuloplasty: a review. 2009;119(8):e211-e9.
27. de Loizaga SR, Beaton AZ. Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease in the United States. Pediatric annals. 2021;50(3):e98-e104.
28. Karthikeyan G, Guilherme L. Acute rheumatic fever. Lancet (London, England). 2018;392(10142):161-74.
29. Muhamed B, Parks T, Sliwa K. Genetics of rheumatic fever and rheumatic heart disease. Nature reviews Cardiology. 2020;17(3):145-54.
30. Yakimenko E, Zakatova L, Tbilili V, Antipova N, Kolomiets S, Tikhonchuk N, et al. [CURRENT TRENDS IN THE PREVENTION, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF RHEUMATIC FEVER AND RHEUMATIC HEART DISEASE (REVIEW)]. Georgian medical news. 2019(297):88-94.
31. Vasconcelos M, Vasconcelos L, Ribeiro V, Campos C, Di-Flora F, Abreu L, et al. Incidence and predictors of stroke in patients with rheumatic heart disease. Heart. 2021;107(9):748-54.
32. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). 2016;37(1):67-119.
33. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. 2019;53(1).
34. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2023;61(1).
35. Dev V, Shrivastava SJAjoc. Time course of changes in pulmonary vascular resistance and the mechanism of regression of pulmonary arterial hypertension after balloon mitral valvuloplasty. 1991;67(5):439-42.
36. Nunes MCP, Tan TC, Elmariam S, do Lago R, Margey R, Cruz-Gonzalez I, et al. The echo score revisited: Impact of incorporating commissural morphology and leaflet displacement to the prediction of outcome for patients undergoing percutaneous mitral valvuloplasty. 2014;129(8):886-95.
37. Cannan CR, Nishimura RA, Reeder GS, Ilstrup DR, Larson DR, Holmes DR, et al. Echocardiographic assessment of commissural calcium: a simple predictor of outcome after percutaneous mitral balloon valvotomy. 1997;29(1):175-80.
38. Wilkins GT, Weyman AE, Abascal V, Block P, Palacios IJH. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. 1988;60(4):299-308.

39. Prota-Filho LEB, Meneguz-Moreno RA, Queiroz CCV, Wohnrath FC, Carboni FAC, Silva GRC, et al. Novel Prognostic Score for Immediate and Late Success After Percutaneous Mitral Balloon Commissurotomy in Patients With Mitral Stenosis. *J Invasive Cardiol.* 2020;32(6):211-7.
40. Nunes MCP, Nascimento BR, Lodi-Junqueira L, Tan TC, Athayde GRSA, Hung JH. Update on percutaneous mitral commissurotomy. 2016;102(7):500-7.
41. Cristina de Castro Faria S, Costa HS, Hung J, Gorle de Miranda Chaves A, Paes de Oliveira FA, Padilha da Silva JL, et al. Pulmonary Artery Systolic Pressure Response to Exercise in Patients with Rheumatic Mitral Stenosis: Determinants and Prognostic Value. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography.* 2020;33(5):550-8.
42. Inoue K, Feldman TJC, diagnosis c. Percutaneous transvenous mitral commissurotomy using the Inoue balloon catheter. 1993;28(2):119-25.
43. Badheka AO, Shah N, Ghatak A, Patel NJ, Chothani A, Mehta K, et al. Balloon mitral valvuloplasty in the United States: a 13-year perspective. *Am J Med.* 2014;127(11):1126.e1-.e12.
44. 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(12):1465-71.
45. Nunes MCP, Levine RA, Braulio R, Pascoal-Xavier MA, Elmariah S, Gomes NFA, et al. Mitral Regurgitation After Percutaneous Mitral Valvuloplasty: Insights Into Mechanisms and Impact on Clinical Outcomes. *JACC Cardiovascular imaging.* 2020;13(12):2513-26.
46. Chichareon P, Nilmoje T, Suwanugsorn S, Chamnarnphol N, Wisaratapong T, Cheewatanakornkul S, et al. UPDATED WILKINS SCORE BETTER PREDICTS PROCEDURAL SUCCESS OF PERCUTANEOUS BALLOON MITRAL VALVULOPLASTY IN RHEUMATIC MITRAL STENOSIS. 2022;79(9_Supplement):579-.
47. Jorge E, Pan M, Baptista R, Romero M, Ojeda S, Suárez de Lezo J, et al. Predictors of Very Late Events After Percutaneous Mitral Valvuloplasty in Patients With Mitral Stenosis. *The American journal of cardiology.* 2016;117(12):1978-84.
48. de Sousa MR, Ribeiro ALP. Revisão sistemática e meta-análise de estudos de diagnóstico e prognóstico: um tutorial. 2009;92(3):241-51.
49. RF SJRbdf. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. 2007;11(1):83-9.
50. Ferreira de Sales I, Lodi-Junqueira L, Rafael Sant'Anna Athayde G, Eugenia Alcici M, Costa Diamantino T, Campos Barbosa ESL, et al. Pulmonary artery pressure response to percutaneous mitral valvuloplasty: Associated factors and clinical implications. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions.* 2022;99(3):915-23.
51. Sarmiento RA, Blanco R, Gigena G, Lax J, Escudero AG, Blanco F, et al. Initial Results and Long-Term Follow-up of Percutaneous Mitral Valvuloplasty in Patients with Pulmonary Hypertension. *Heart, lung & circulation.* 2017;26(1):58-63.
52. Ozkan H, Bozat T, Tiryakioglu SK, Ari H. Should we wait until severe pulmonary hypertension develops? Efficacy of percutaneous mitral balloon valvuloplasty in patients with severe pulmonary hypertension: A subgroup analysis of our experience. *Cardiology journal.* 2016;23(2):184-8.
53. Jorge E, Baptista R, Faria H, Calisto J, Matos V, Gonçalves L, et al. Mean pulmonary arterial pressure after percutaneous mitral valvuloplasty predicts long-term adverse outcomes. *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology.* 2012;31(1):19-25.
54. Fawzy ME, Osman A, Nambiar V, Nowayhed O, El DA, Badr A, et al. Immediate and long-term results of mitral balloon valvuloplasty in patients with severe pulmonary hypertension. *The Journal of heart valve disease.* 2008;17(5):485-91.
55. Maoqin S, Guoxiang H, Zhiyuan S, Luxiang C, Houyuan H, Liangyi S, et al. The clinical and hemodynamic results of mitral balloon valvuloplasty for patients with mitral stenosis complicated by severe pulmonary hypertension. *European journal of internal medicine.* 2005;16(6):413-8.

56. Fawzy ME, Hassan W, Stefadouros M, Moursi M, El Shaer F, Chaudhary MA. Prevalence and fate of severe pulmonary hypertension in 559 consecutive patients with severe rheumatic mitral stenosis undergoing mitral balloon valvotomy. *The Journal of heart valve disease*. 2004;13(6):942-7; discussion 7-8.
57. Fawzy ME, Mimish L, Sivanandam V, Lingamanaicker J, Patel A, Khan B, et al. Immediate and long-term effect of mitral balloon valvotomy on severe pulmonary hypertension in patients with mitral stenosis. *American heart journal*. 1996;131(1):89-93.
58. Moore JW, Kinsman J, Hamilton W, Spurling RJAJoP-LC. STUDIES ON THE CIRCULATION: II. Cardiac Output Determinations; Comparison of the Injection Method with the Direct Fick Procedure. 1929;89(2):331-9.
59. Tomai F, Gaspardone A, Versaci F, Ghini AS, Altamura L, De Luca L, et al. 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(3):881-5.
60. Kim D, Chung H, Nam J-H, Park DH, Shim CY, Kim J-S, et al. Predictors of long-term outcomes of percutaneous mitral valvuloplasty in patients with rheumatic mitral stenosis. *Yonsei medical journal*. 2018;59(2):273-8.

APÊNDICE E ANEXO

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 nessa doença uma redução da abertura da válvula mitral, ocasionando falta de ar e/ ou sobrecarga ao coração. Quando essa 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 essa 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 no seu caso, independentemente de você participar ou não deste estudo. A diferença será que, durante a realização, 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, portanto, algum desconforto adicional.

DESCONFORTO: o ecocardiograma, você já o realizou, é um exame inócuo, podendo ocasionar apenas discreto dolorimento no tórax devido à 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 desconforto.

BENEFÍCIOS:

Sua participação poderá contribuir para melhor compreensão da sua doença e possivelmente para uma melhora no seu tratamento, podendo você também beneficiar-se disso no futuro. Além disso, 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: sua participação neste estudo é voluntária e sua recusa a 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 3307.9437 ou 3307.9438 (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, 6.627- Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005, CEP: 31270-901 – BH-MG, Telefax (31) 3409.4592-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:

Anexo A – Parecer ético

72



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