

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Faculdade de medicina**  
**Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina**  
**Tropical**

Mônica Maria Costa Caldas

**REGURGITAÇÃO TRICÚSPIDE ASSOCIADA À ESTENOSE**  
**MITRAL REUMÁTICA: MECANISMOS, PROGRESSÃO E**  
**IMPACTO PROGNÓSTICO**

BELO HORIZONTE  
2022

Mônica Maria Costa Caldas

**REGURGITAÇÃO TRICÚSPIDE ASSOCIADA À ESTENOSE  
MITRAL REUMÁTICA: MECANISMOS, PROGRESSÃO E  
IMPACTO PROGNÓSTICO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Medicina

Orientadora: Profa. Dra. Maria do Carmo Pereira Nunes

Coorientadora: Dra. Cláudia maria Vilas Freire

BELO HORIZONTE  
2022

C145 Caldas, Mônica Maria Costa.  
Regurgitação Tricúspide associada à Estenose Mitral Reumática [recursos eletrônicos]: mecanismos, progressão e impacto prognóstico. / Mônica Maria Costa Caldas. - - Belo Horizonte: 2022.  
85f.: il.  
Formato: PDF.  
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

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

1. Insuficiência da Valva Tricúspide. 2. Cardiopatia Reumática. 3. Valva Mitral. 4. Ecocardiografia. 5. Progressão da Doença. 6. Dissertação Acadêmica. I. Pereira, Maria do Carmo Nunes. II. Freire, Cláudia Maria Vilas. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WG 268

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 **14:00** horas do dia 19 de outubro de 2022, no Canal do CETES - Plataforma LifeSize, realizou-se a sessão pública para a 212ª defesa de tese de **MÔNICA MARIA COSTA CALDAS**, número de registro 2019715575, graduada 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: **PROF. TARSO AUGUSTO DUENHAS ACCORSI (INCOR HC FM USP)**, **PROF. WILLIAM ANTONIO DE MAGALHAES ESTEVES (FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DE ITAÚNA, FUIT)**, **PROF. VINÍCIUS TOSTES CARVALHO (UFMG)**, **PROF. GABRIEL ASSIS LOPES DO CARMO (UFMG)**, **PROF(A). CLAUDIA MARIA VILAS FREIRE - COORIENTADORA (EBSERH)**, **PROFA. MARIA DO CARMO PEREIRA NUNES - ORIENTADORA (UFMG)**. Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua **Tese de Doutorado**, intitulada: **"Regurgitação tricúspide funcional em pacientes com cardiopatia reumática: fatores associados, impacto prognóstico e preditores de progressão"**. Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público e decidiu considerar **APROVADA a Tese de Doutorado**. O resultado final foi comunicado publicamente a candidata pela presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

**Belo Horizonte, 19 de outubro de 2022.**

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **William Antonio de Magalhães Esteves, Usuário Externo**, em 19/10/2022, às 18:17, 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 **Claudia Maria Vilas Freire, Usuário Externo**, em 20/10/2022, às 17:31, 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 **Vinicius Tostes Carvalho, Professor do Magistério Superior**, em 21/10/2022, às 18:15, 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 **Gabriel Assis Lopes do Carmo, Professor do Magistério Superior**, em 23/10/2022, às 21:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria do Carmo Pereira Nunes, Professora do Magistério Superior**, em 10/11/2022, às 12:57, 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 **Eduardo Antonio Ferraz Coelho, Coordenador(a) de curso de pós-graduação**, em 23/12/2022, às 11:37, 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](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **1796311** e o código CRC **DFECCF5E**.

## **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

Reitora: Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitora de Pós-Graduação: Profa. Isabela Almeida Pordeus

Pró-Reitor Adjunto de Pós-Graduação: Prof. Eduardo Soares Neves Silva

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

Pró-Reitora Adjunta de Pesquisa: Profa. Jacqueline Aparecida Takahashi

Diretora da Faculdade de Medicina: Profa. Alamanda Kfoury Pereira

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina: Profa. Cristina Gonçalves Alvim

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Tarcizo Afonso Nunes Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Profa. Ana Cristina Simões e Silva Chefe do Departamento de Clínica Médica: Profa. Eliane Viana Mancuzo

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. Vandack Alencar Nobre Junior

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

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Profa. Maria do Carmo Pereira Nunes

Profa. Mariana Costa Duarte

Prof. Unai Tupinambás

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr

Camila Simões de Freitas – Representante Discente

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter permitido que eu chegasse até aqui.

E agradeço a todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste projeto, em especial:

A professora Maria do Carmo, por todo aprendizado nesta caminhada, por toda a dedicação e por acreditar que este projeto seria possível,

À Dra. Cláudia Freire que faz parte da minha jornada acadêmica e que tanto se empenha em tudo que se propõe a fazer,

À minha mãe sempre presente em minha vida, orientando meu caminho e torcedora do meu sucesso

Aos meus filhos Luísa, Maria Clara e Rafael, por terem resignificado a minha existência e me ensinado o que é amor verdadeiro.

## RESUMO

### **Regurgitação tricúspide funcional em pacientes com doença valvar mitral reumática: fatores determinantes, impacto prognóstico e preditores de progressão**

**Introdução:** A cardiopatia reumática crônica (CRC) continua sendo um grande problema de saúde pública, particularmente em países de baixa e média renda, onde é responsável por mais de um milhão de mortes prematuras anualmente. Embora a valva mitral seja predominantemente afetada, substancial número de pacientes apresentam regurgitação tricúspide (RT) secundária à doença valvar mitral, que podem evoluir com insuficiência cardíaca direita e morte. A RT funcional é consequente à hipertensão pulmonar em pacientes com CRC, mas as implicações clínicas da RT no contexto da CRC não estão bem estabelecidas. Este estudo prospectivo foi desenhado para identificar os determinantes da RT funcional grave, o impacto da RT nos desfechos clínicos e os preditores de progressão da RT em uma grande população de pacientes com CRC.

**Métodos:** Pacientes com doença valvar mitral reumática (DVMR) encaminhados para tratamento, entre 2011 e 2021, foram incluídos. Ecocardiograma completo, com avaliação detalhada da valva tricúspide e das câmaras cardíacas direitas, foi realizado à inclusão no estudo. Os pacientes com acometimento reumático da valva tricúspide foram excluídos. À entrada no estudo, RT funcional foi classificada de acordo com as diretrizes, como ausente, leve, moderada e grave. Progressão da RT foi definida como piora do grau da RT na avaliação inicial em relação ao último ecocardiograma de acompanhamento, ou RT grave inicial que necessitou de cirurgia para reparo valvar ou morreu. Os desfechos clínicos foram definidos como o composto de morte cardíaca ou necessidade de troca valvar mitral (TVM). O risco de progressão da RT foi estimado considerando riscos competitivos.

**Resultados:** Um total de 645 pacientes foram incluídos, com idade de  $47 \pm 12$  anos e 85% do sexo feminino. A RT funcional estava ausente em 3,4%, leve em 83,7%, moderada em 8,5% e grave em 4,3%. Na população incluída, a dupla lesão valvar mitral foi o padrão mais comum de envolvimento valvar, sendo a estenose mitral a lesão predominante associada à regurgitação mitral leve. À entrada no estudo, a fibrilação atrial (FA) foi diagnosticada em 205 pacientes (32%). As características clínicas e ecocardiográficas associadas à RT significativa foram idade, área do átrio direito (AD), pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) e presença de disfunção do ventrículo direito (VD), com estatística C do modelo de 0,888 (95% CI 0,844-

0,932). O grau de RT funcional comparado com RT ausente ou leve foi associado a eventos adversos com risco de 1,91 (IC 95% 1,15-3,2) para RT moderada e 2,30 (IC 95% 1,28-4,13) para RT grave, independentemente da idade, classe funcional NYHA, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, complacência atrioventricular (Cn) e realização da valvoplastia mitral no início do estudo. Sobrevida livre de eventos diminuiu com o aumento da gravidade da RT funcional, com taxa de sobrevida em 3 anos de seguimento de 91%, 72% e 62 % em pacientes com RT leve, moderada e grave, respectivamente. Durante o seguimento médio de 4,1 anos (mediana de 3,4 anos; intervalo interquartilico de 1,0 a 6,6 anos), a progressão da RT ocorreu em 83 pacientes (13%) com taxa de incidência de progressão de 3,7 eventos (IC 95% 2,9-4,5) por 100 pacientes-ano. No modelo de Cox, a idade (HR 1,71, IC 95% 1,34-2,17, P <0,001), área AD (HR 1,52, 95 % CI 1,10-2,10, P <0,001), presença de disfunção do VD (HR 2,02, IC 95% 1,07-3,84, P = 0,001) e classe funcional III/IV da NYHA (HR 2,57, IC 95% 1,54-4,30, P<0,001) foram preditores independentes para a progressão da RT, após ajuste por FA, valvoplastia mitral percutânea e PSAP.

**Conclusão:** Nos pacientes com DVMR a RT funcional foi frequente e associada à idade, pressão da artéria pulmonar, área do AD e disfunção do VD. A RT funcional foi preditor de desfechos adversos, independentemente de disfunção do VD e PSAP, podendo progredir ao longo do tempo, principalmente relacionada ao remodelamento das câmaras cardíacas direitas. A avaliação do grau da RT funcional é essencial em pacientes com DVMR para estratificação de risco e decisões quanto à intervenção na valva tricúspide.

**Palavras-chave:** regurgitação tricúspide funcional; cardiopatia reumática crônica; valvopatia mitral; ecocardiograma; progressão; prognóstico.



## ***ABSTRACT***

### **Functional tricuspid regurgitation in patients with rheumatic heart disease: associated factors, prognostic impact and predictors of progression**

**Background:** Rheumatic heart disease (RHD) remains a major health problem, particularly in low- and middle-income countries, where it accounts for over a million premature deaths annually. Although the mitral valve is affected predominantly, a substantial proportion of patients manifest significant tricuspid regurgitation (TR) secondary to mitral valve disease, which lead to right-sided heart failure and ultimately death. Functional TR is mostly consequent to pulmonary hypertension in patients with RHD. However, there are limited data regarding the clinical implications of TR in the setting of RHD. This prospective study was designed to identify the determinants of significant functional TR, the impact of TR on clinical outcomes and the predictors of TR progression in a large population of RHD patients.

**Methods:** Patients with RHD who were referred for management of heart valve disease between 2011 and 2021 were enrolled. A comprehensive echocardiogram was performed, with careful tricuspid valve examination and special attention to optimize the right heart acquisitions. Patients with rheumatic involvement of tricuspid valve were excluded. At baseline, functional TR was graded according to guidelines, as absent, mild, moderate, and severe. TR progression was defined either as worsening of TR degree from baseline to the last follow-up echocardiogram or severe TR at baseline that required surgery or cardiac death. Clinical outcomes were defined as the composite of cardiac death or the need for surgical mitral valve replacement (MVR). Risk of TR progression was estimated accounting for competing risks.

**Results:** A total of 645 were enrolled, mean age of  $47 \pm 12$  years, 85% female. Functional TR was absent in 3.4%, mild in 83.7%, moderate in 8.5% and severe in 4.3%. In the overall population, mixed mitral valve disease was the most common pattern of valve involvement with mitral stenosis as a predominant lesion associated with mild mitral regurgitation. At enrollment, atrial fibrillation (AF) was diagnosed in 205 patients (32%). Clinical and echocardiographic features associated with more severe TR were age, right atrial (RA) area, and systolic pulmonary artery pressure (SPAP), and the presence of right ventricular (RV) dysfunction, with C statistic of the model of 0.888 (95% CI 0.844-0.932). Functional TR degree compared with no or mild TR was associated with adverse outcome (hazard ratio [HR] 1.91 (95% CI 1.15-3.2) for moderate TR, and 2.30 (95% CI 1.28-4.13) for severe TR, independently of age, NYHA

functional class, left ventricular ejection fraction, net atrioventricular compliance ( $C_n$ ) and mitral valvuloplasty. Event-free survival rates decreased with increasing severity of functional TR, with survival rate at 3-years follow-up of 91%, 72% and 62% in patients with no or mild, moderate and severe TR, respectively. During mean follow-up of 4.1 years (median 3.4, IQR 1.0 to 6.6 years), TR progression occurred in 83 patients (13%) with an overall incidence of progression rate of 3.7 events (95% CI 2.9-4.5) per 100 patient-years. In the Cox model, age (HR 1.71, 95% CI 1.34-2.17), NYHA functional class III/IV (HR 2.57, 95% CI 1.54-4.30), RA area (HR 1.52, 95% CI 1.10-2.10) and presence of RV dysfunction (HR 2.02, 95% CI 1.07-3.84) were independently predictors of TR progression, after adjusted by AF, mitral valvuloplasty, and SPAP.

**Conclusions:** In patients with RHD, functional TR was frequent and associated with age, pulmonary artery pressure, RA dimension, and RV dysfunction. Functional TR was predictor of adverse outcomes, independently of RV dysfunction and SPAP. TR may progress over time, mainly related to right-sided remodeling. Assessing of functional TR grade is essential in RHD patient for risk stratification and decisions regarding tricuspid valve intervention.

**Keywords:** functional tricuspid regurgitation; rheumatic heart disease; mitral valve disease; echocardiography; prognosis; progression.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

**Figura 1:** Taxa de mortalidade devido à CRC de acordo com o sexo dentre as regiões brasileiras

**Figura 2:** Cenário atual da febre reumática e da CRC no Brasil com suas respectivas morbidades em números

**Figura 3:** Aspectos típicos da cardiopatia reumática avançada mostrando fusão bicomussural e estenose mitral grave

**Figura 4:** Ecocardiograma mostrando cardiopatia reumática valvar mitral com espessamento e restrição de abertura dos folhetos (eixo longo)

**Figura 5:** Ecocardiografia tridimensional evidenciando valva tricúspide

**Figura 6:** Diagrama da geometria normal e patológica do VD

**Figura 7:** Corte paraesternal eixo curto durante a sístole em um paciente com grave sobrecarga de pressão no VD

**Figura 8:** Corte paraesternal eixo curto ao final da diástole

**Figura 9:** *Tenting* do folheto valvar tricúspide causado pela dilatação do anel tricúspide

**Figura 10:** Medidas do VD, basal, médio e longitudinal, área do *tenting* e altura do *tethering*

**Figura 11:** Ilustração da interferência da angulação do transdutor na captura e na mensuração da imagem adequada para avaliar o VD

**Figura 12:** Medidas do VD no eixo apical (A) mostrando as medidas do VD, diâmetro longitudinal (a) e médio (b). O índice de esfericidade foi medido através da relação a/b. (B) mostrando as medidas c e d, sendo calculado o índice de excentricidade através da relação c/d

**Figura 13:** Fisiopatologia da regurgitação tricúspide funcional

**Figura 14:** Anatomia normal da valva e anel tricúspide com morfologia não planar evidenciando pontos mais altos na direção ântero-posterior e pontos mais baixos na direção médio-lateral

**Figura 15:** Regurgitação tricúspide ao ecocardiograma

**Figura 16:** Fluxograma da população estudada

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1:** Mortalidade por doença reumática crônica no Brasil no período de julho de 2021 a julho de 2022 (DATASUS)

**Tabela 2:** Número de internações por doença reumática crônica de julho de 2021 a julho de 2022 (DATASUS)

**Tabela 3:** Custo de internação hospitalar por doença reumática crônica de julho de 2021 a julho de 2022 (DATASUS)

**Tabela 4:** Alterações associadas ao remodelamento do VD

**Tabela 5:** Resumo das principais alterações relacionadas à regurgitação tricúspide

## LISTA DE ABREVIATURAS

2D	Bidimensional
3D	Tridimensional
AD	Átrio direito
AE	Átrio esquerdo
AAE	Apêndice auricular esquerdo
AT	Anel Tricúspide
AVM	Área valvar mitral
CRC	Cardiopatia reumática crônica
C <sub>n</sub>	Complacência atrioventricular
CR	Cardiopatia reumática
DVMR	Doença valvar mitral reumática
EM	Estenose mitral
ETE	Ecocardiograma transesofágico
ETT	Ecocardiograma transtorácico
FA	Fibrilação atrial
FAC	Mudança da área fracional do VD
FR	Febre reumática
HP	Hipertensão pulmonar
IC	Insuficiência cardíaca
NYHA	New York Heart Association
RM	Regurgitação mitral
TAPSE	Excursão longitudinal do anel tricúspide
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo
VM	Valva mitral
VMP	Valvoplastia mitral percutânea
VT	Valva tricúspide
VAE	Volume do átrio esquerdo

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>16</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>20</b>
2.1 Cardiopatia reumática crônica.....	20
2.1.2 Tratamento da cardiopatia reumática crônica.....	24
2.2 Remodelamento do ventrículo direito na sobrecarga de pressão.....	25
2.2.1 Geometria e pressão do ventrículo direito.....	25
2.2.2 Fisiopatologia do remodelamento do ventrículo direito e regurgitação tricúspide funcional.....	28
2.3 Ecocardiograma e ventrículo direito.....	30
2.4 Regurgitação tricúspide .....	31
2.4.1 Anatomia da valva tricúspide.....	32
2.4.2 Dilatação do anel tricúspide.....	34
2.4.3 Regurgitação tricúspide.....	35
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>38</b>
3.1 Objetivo geral.....	38
3.2: Objetivos Específicos.....	38
<b>4 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>39</b>
<b>5 METODOLOGIA.....</b>	<b>40</b>
5.1 Delineamento do Estudo.....	40
5.2 Local de desenvolvimento do estudo.....	40
5.3 População.....	40
5.4 Cálculo amostral .....	41
5.5 Avaliação clínica .....	41

5.6 Estudo ecocardiográfico.....	42
5.7 Desfechos.....	43
5.8 Pesquisa e normatização bibliográfica .....	43
5.9 Aspectos éticos.....	43
<b>6 RESULTADOS.....</b>	<b>45</b>
6.1 Artigo Científico.....	45
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>72</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>78</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A febre reumática (FR) ocorre após complicação da faringoamigdalite causada pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A em populações geneticamente predispostas (1). Acomete mais adolescentes e adultos jovens de países de baixa e média renda, causando um enorme problema de saúde pública com elevada morbimortalidade. Em 2019 estimou-se que existiam 40,5 milhões de pessoas afetadas ao redor do mundo (2–4). A cardiopatia reumática é a principal consequência da FR, acometendo até 60% dos casos, sendo a maior causa de cardiopatia adquirida em crianças e adultos jovens. A evolução da FR para CRC ainda não é bem compreendida (5), podendo ocorrer, inflamação e fibrose progressivas dos folhetos valvares, principalmente das valvas mitral e aórtica. Estima-se que aproximadamente 37.500 novos casos/ano desenvolveram CRC no período de 2014-2018 (6).

No Brasil, a CRC é a principal etiologia das valvopatias, responsável por até 70% dos casos (7). A detecção precoce de cardiopatia reumática subclínica por meio do ecocardiograma de rastreio permite iniciar a profilaxia secundária com impacto na progressão ecocardiográfica das lesões valvares (8).

No período compreendido ente julho de 2021 a julho de 2022, ocorreram, no Brasil, 599 mortes por CRC, segundo dados do Ministério da Saúde disponíveis na plataforma DATASUS (Tabela 1). Ainda de acordo com o DATASUS, nesse período, a CRC foi causa de 7486 internações pelo Sistema Único de Saúde (SUS)(Tabela 2), com gasto total de R\$ 65.394.327,17, de acordo com a Tabela 3. Estudo prévio do nosso grupo demonstrou que 20% dos pacientes internados para cirurgia cardíaca eram portadores de CRC, constituindo um forte preditor independente de hospitalização prolongada (9).



**Tabela 1: Morte por doença reumática crônica no Brasil no período de julho de 2021 a julho de 2022 (DATASUS)**

Ano/mês processamento	2021	2022	Total
Julho/2021	43		43
Agosto/2021	50		50
Setembro/2021	45		45
Outubro/2021	49		49
Novembro/2021	56		56
Dezembro/2021	41		41
Janeiro/2022		42	42
Fevereiro/2022		50	50
Março/2022		38	38
Abril/2022		42	42
Mai/2022		53	53
Junho/2022		46	46
Julho/2022		44	44
<b>Total</b>	<b>284</b>	<b>315</b>	<b>599</b>

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

**Tabela 2: Número de internações por doença reumática crônica de julho de 2021 a julho de 2022 (DATASUS)**

Ano/mês processamento	2021	2022	Total
Julho/2021	488	-	488
Agosto/2021	562	-	562
Setembro/2021	551	-	551
Outubro/2021	587	-	587
Novembro/2021	595	-	595
Dezembro/2021	600	-	600
Janeiro/2022	-	493	493
Fevereiro/2022	-	536	536
Março/2022	-	591	591
Abril/2022	-	612	612
Mai/2022	-	667	667
Junho/2022	-	614	614
Julho/2022	-	590	590
<b>Total</b>	<b>3383</b>	<b>4103</b>	<b>7486</b>

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

**Tabela 3: Custo de internação hospitalar por doença reumática crônica de julho de 2021 a julho de 2022 (DATASUS)**

Ano/mês processamento	2021	2022	Total
Julho/2021	4322191,39	-	4322191,39
Agosto/2021	4927169,18	-	4927169,18
Setembro/2021	4717736,98	-	4717736,98
Outubro/2021	4944130,15	-	4944130,15
Novembro/2021	4938941,02	-	4938941,02
Dezembro/2021	5130806,04	-	5130806,04
Janeiro/2022	-	4244483,58	4244483,58
Fevereiro/2022	-	4532455,82	4532455,82
Março/2022	-	5017940,84	5017940,84
Abril/2022	-	5280619,41	5280619,41
Mai/2022	-	5679003,60	5679003,60
Junho/2022	-	5751595,06	5751595,06
Julho/2022	-	5907254,10	5907254,10
<b>Total</b>	28980974,76	36413352,41	<b>65394327,17</b>

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

A valva mitral é a mais comumente afetada pela CRC, com a estenose mitral desenvolvendo-se mais tardiamente decorrente da inflamação persistente com fibrose dos folhetos valvares. A CRC é a principal causa de estenose mitral, sendo responsável por mais de 90% dos casos, mesmo em países desenvolvidos (10,11). A progressão da estenose mitral é variável, mas após início dos sintomas, a doença tende a progredir rapidamente com prognóstico desfavorável se não tratada adequadamente (5). A intervenção valvar está indicada na estenose mitral com manifestações clínicas por ser a única opção capaz de alterar a evolução natural da doença valvar (12). A valvuloplastia mitral percutânea (VMP) com cateter balão constitui o tratamento de escolha para os pacientes sintomáticos com estenose mitral moderada ou grave que apresentem anatomia valvar favorável à realização do procedimento (13).

A valva tricúspide (VT) pode também ser afetada pela CRC, porém muito menos comumente (10). A RT associada a lesão valvar mitral reumática pode ser atribuída tanto ao envolvimento primário reumático da valva quanto à RT secundária ou funcional. Na maioria dos casos, a RT é funcional, em consequência do remodelamento das câmaras direitas decorrentes da hipertensão pulmonar (HP) e da dilatação de anel tricúspide (14). Nos pacientes com estenose mitral (EM), a presença de RT grave está associada a um pior prognóstico, independente da idade, da pressão arterial pulmonar e da função sistólica ventricular direita (15). Mesmo após intervenção valvar com redução da pressão arterial pulmonar, a RT pode persistir e progredir ao longo dos anos (14). Estudo prévio demonstrou que a RT permaneceu inalterada após VMP com abertura adequada da valva mitral (16). Outro estudo verificou que o grau de regurgitação tricúspide progrediu tardiamente após VMP com sucesso, ao longo dos anos após intervenção (17). Vários mecanismos podem ser responsáveis pela alta prevalência de RT, dentre eles a sobrecarga pressórica persistente devido à hipertensão pulmonar, a disfunção ventricular direita e dilatação do anel tricúspideo, os quais podem ser irreversíveis mesmo após a VMP bem-sucedida (18,19).

Estudos anteriores que avaliaram o impacto da VMP sobre o desenvolvimento de RT em longo prazo demonstraram pior qualidade de vida e prognóstico nos pacientes que evoluíram com essa lesão, apesar do resultado inicial favorável (19–22) Vários fatores, incluindo fibrilação atrial (FA), aumento do átrio esquerdo, disfunção ventricular esquerda e RT pelo menos moderada no pré-operatório foram preditores significativos de RT tardia após o procedimento (21). Um estudo com mediana de seguimento de 12 anos revelou que o desenvolvimento tardio de regurgitação tricúspide após VMP não é incomum, com uma incidência estimada de 35% ao final do seguimento, mesmo na ausência de hipertensão pulmonar (17).

Um estudo importante acompanhando clinicamente pacientes com EM reumática, sem intervenção valvar, evidenciou aumento significativo dos diâmetros do ventrículo direito e do grau de RT ao longo de um seguimento de  $3,3 \pm 2$  anos (14). Os autores concluíram que a RT pode progredir independente do grau de EM.

Embora as consequências hemodinâmicas da DVMR afetem principalmente o lado direito do coração, mediado por doença vascular pulmonar, há poucos estudos avaliando as alterações do ventrículo direito e a progressão da RT na cardiopatia reumática. Além disso, como a RT ocorre geralmente secundária a valvopatia mitral, essa lesão RT

funcional chamou atenção da comunidade científica, por ser um marcador independente de gravidade com impacto na sobrevida dos pacientes com valvopatia mitral (23).

Dessa forma, o presente estudo foi desenhado para abordar várias questões não respondidas em relação à RT no contexto da cardiopatia reumática. Inicialmente, definir a prevalência e os fatores associados com a gravidade da RT funcional em uma grande coorte de pacientes com cardiopatia reumática e EM predominante; determinar o impacto prognóstico da RT nessa população, e por fim, avaliar a incidência e os preditores de progressão da RT em longo prazo considerando morte e cirurgia como riscos competitivos.

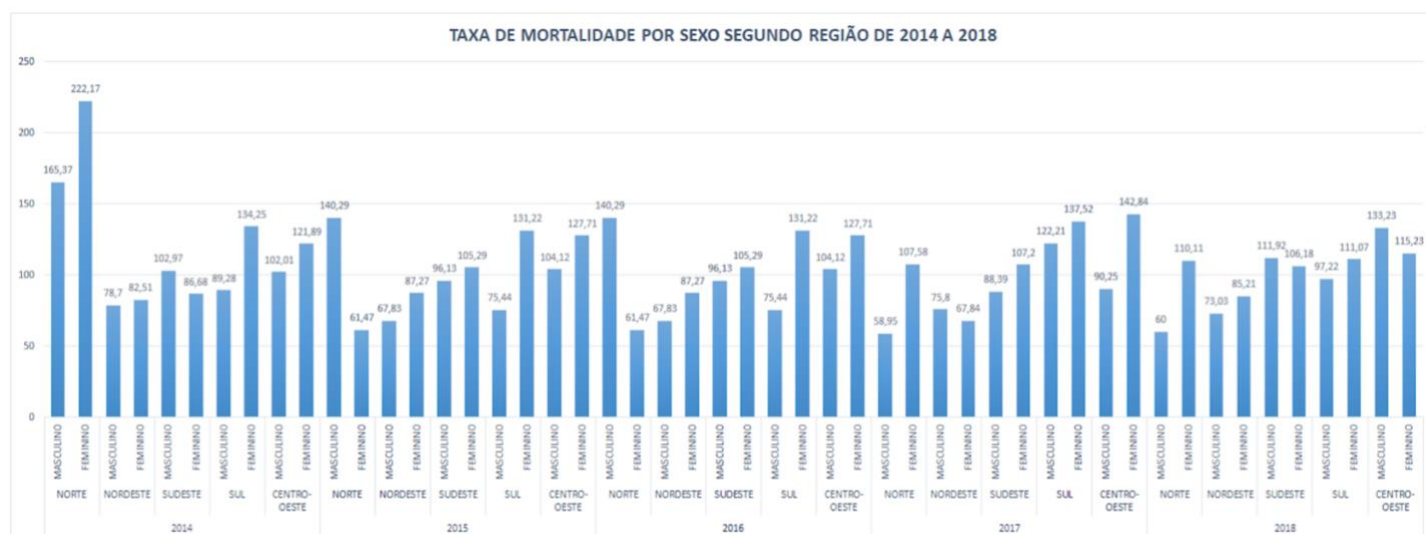
## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 Cardiopatia reumática crônica**

A CRC continua sendo um importante problema de saúde pública nos países em desenvolvimento, estando relacionada à baixos índices de higiene e baixa acessibilidade aos serviços de saúde e aos antibióticos (24–26). Sua distribuição varia entre os continentes, mas sua maior prevalência continua sendo em regiões africanas sub Saara e entre indígenas australianos (5,27). Estima-se que 60% de todos os casos de febre reumática aguda (FR) desenvolverão CRC e mais de 2,4 milhões de crianças entre 5 e 14 anos serão afetadas com 1.4 milhão de mortes por ano (25). A prevalência de CRC vem aumentando de forma constante desde 1990, atingindo 40,5 milhões de pessoas acometidas em 2019 com mortes anuais em torno de 306.000 pessoas (28).

A taxa de mortalidade por CRC diminuiu nos últimos 25 anos. Entretanto, em muitos países subdesenvolvidos, nem a mortalidade nem o número de pessoas que vivem com a doença diminuíram desde 1990 (2). No Brasil, houve diminuição da mortalidade ao longo dos anos de acordo com estudo realizado por Oliveira e cols. (6) (Figura 1).

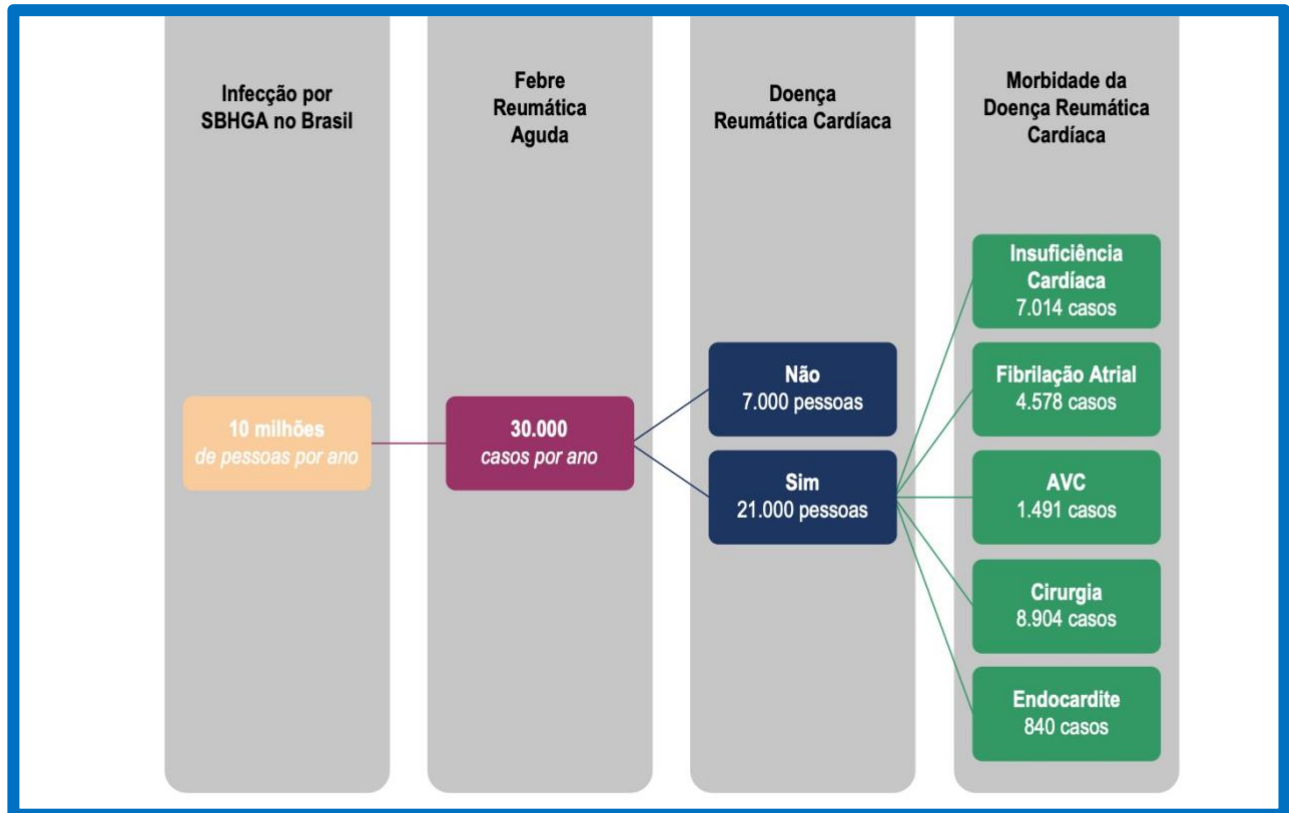
**Figura 1:** Taxa de mortalidade por CRC de acordo com o sexo dentre as regiões brasileiras (6)



Fonte: Datasus, 2019

Estima-se que haja 10 milhões de casos de infecção estreptocócica por ano, das quais 30.000 evoluem para FR, 15.000 para CRC e um terço das cirurgias cardíacas realizadas no país são devido a CRC (29–31) (Figura 2). Apesar das tecnologias disponíveis e utilizadas para o rastreamento dessa doença, os números ainda são elevados e muitas crianças permanecem sem diagnóstico e prevenção. Em estudo realizado no estado de Minas Gerais, com o ecocardiograma (PROVAR *study*), mostrou prevalência de 0,5% de CRC definitiva e 3,7% de casos *borderline* para cardiopatia. Esse estudo incluiu 5996 estudantes entre 5 e 18 anos de escolas públicas de Belo Horizonte e da região de Montes Claros, confirmando que a CRC continua sendo um problema de saúde pública no nosso meio (32) e que podemos criar, a partir de políticas públicas, estratégias de diagnóstico e acompanhamento desses pacientes.

**Figura 2** – Cenário atual da febre reumática e da CRC no Brasil com suas respectivas morbidades em números

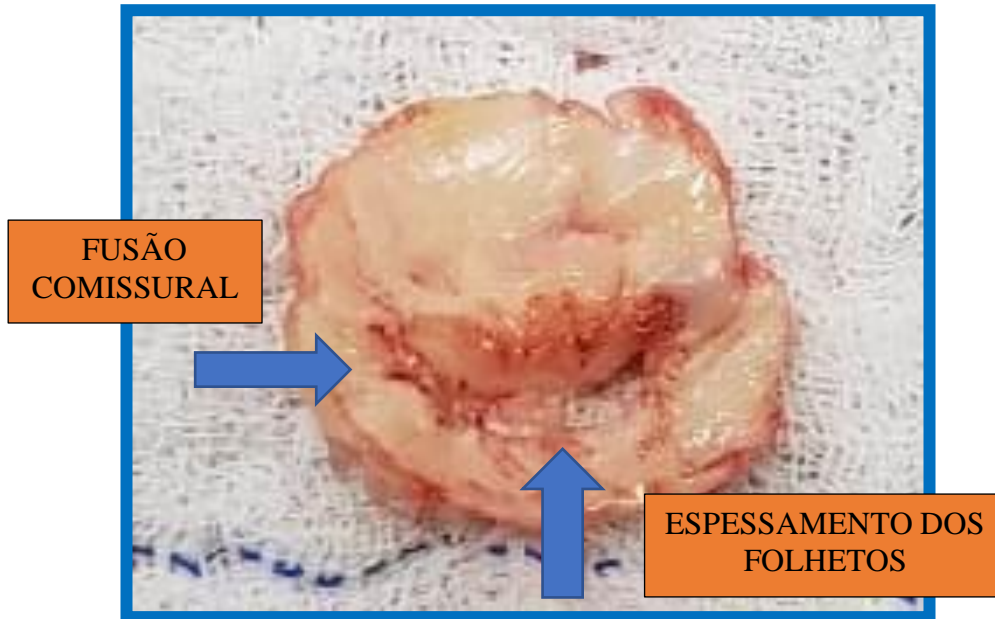


(Fonte: Figueiredo ET et al. Arq Bras Cardiol. 2019;113(3):345-54)

A análise sistematizada por meio da ecocardiografia transtorácica (ETT) para diagnosticar CRC permite o diagnóstico precoce e início da profilaxia secundária (8,12, 33).

A valva mitral é acometida em virtualmente todos os casos de CRC, sendo que a regurgitação é a lesão mais precoce e a estenose mitral (EM) mais tardia. A EM se origina, na maioria das vezes, da CRC e resulta de uma resposta inflamatória à FR ocasionando valvulite com inflamação do aparato valvar mitral, fusão comissural, espessamento dos folhetos, encurtamento das cordas tendíneas ou uma combinação de todos eles (13,33) (Figuras 3,4 e 5). É uma doença lentamente progressiva caracterizada por uma fase latente prolongada entre a FR aguda e desenvolvimento da EM (5,33). Manifesta-se mais comumente na idade adulta, entre 20 e 50 anos, com predomínio do sexo feminino, em países em desenvolvimento e causa elevada morbi-mortalidade.

**Figura 3:** Aspectos típicos da cardiopatia reumática avançada mostrando fusão bicomissural e estenose mitral importante (Fonte do autor, um dos pacientes incluídos no estudo)

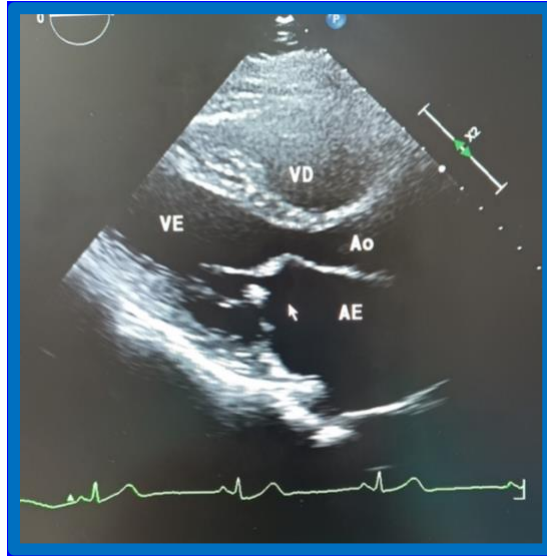


(Fonte: autor)

O tratamento clínico dos pacientes com EM visa prevenção da recorrência da febre reumática, melhora dos sintomas e redução de complicações, incluindo insuficiência ventricular direita e eventos tromboembólicos. O tratamento clínico não altera a progressão da EM reumática (33).

Na EM, dependendo da gravidade e do tempo de evolução da doença, ocorre aumento da pressão atrial esquerda ocasionando aumento do tamanho do átrio esquerdo (AE), havendo, a partir daí, predisposição à ocorrência de FA com redução das velocidades de fluxo e predisposição à estase sanguínea no AE e no apêndice auricular esquerdo (AAE). Com a progressão da doença, a pressão arterial pulmonar pode se elevar, levando à dilatação, hipertrofia e, eventualmente, falência do ventrículo direito (VD) em estágios avançados e regurgitação tricúspide (RT) (33).

**Figura 4:** Ecocardiograma mostrando cardiopatia reumática valvar mitral com espessamento e restrição de abertura dos folhetos (eixo longo)



(Fonte: autor)

**Figura 5:** Ecocardiograma evidenciando a valva mitral reumática espessada e com restrição da abertura (eixo curto).



(Fonte: autor)

Pacientes com acometimento valvar mitral em grau moderado a importante que apresentem hipertensão pulmonar (HP) e/ou disfunção ventricular direita apresentam indicação para intervenção valvar cirúrgica ou percutânea (26).



### 2.1.2 Tratamento da cardiopatia reumática crônica

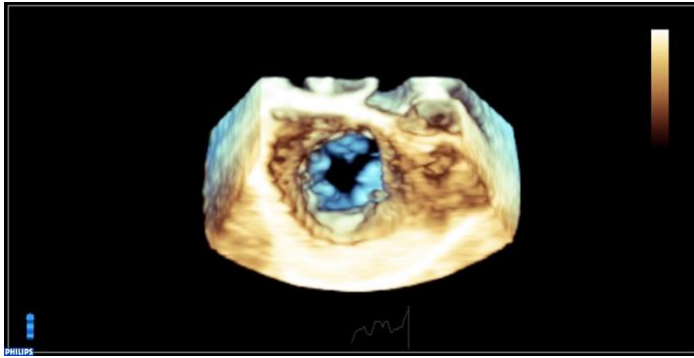
O procedimento de valvuloplastia mitral percutânea (VMP) introduzido em 1982 por Inoue (34), constitui terapia efetiva para alívio de sintomas em pacientes com EM. Esse procedimento ainda permanece, mesmo após longos anos da sua introdução, como a opção terapêutica de escolha para pacientes com EM reumática importante e anatomia favorável (35,36). As baixas taxas de mortalidade, a redução do tempo de hospitalização, fazem com que esse tratamento seja extremamente atrativo como alternativa à cirurgia convencional (12,37).

A anatomia valvar é determinada basicamente pela mobilidade dos folhetos, calcificação dos folhetos e comissuras e o grau de acometimento do aparato subvalvar. Os principais escores descritos para avaliar a morfologia valvar, foram os escores de Wilkins e de Nunes (38,39). Estudos com seguimento em longo prazo (média de 15,6 anos) mostraram eficácia do procedimento com taxa de mortalidade de 0,6% justificando a sua indicação no tratamento da EM importante (36,40,41).

Além da ecocardiografia bidimensional, pode-se usar o ecocardiograma tridimensional com melhor avaliação da anatomia valvar, especialmente das comissuras. Fornece medida adequada da área valvar mitral através da planimetria do menor orifício valvar e identifica o mecanismo da regurgitação mitral após o procedimento percutâneo (42). Em estudo do nosso grupo incluindo 344 pacientes que realizaram VMP, quatro diferentes mecanismos de regurgitação mitral foram descritos por meio do ecocardiograma transesofágico tridimensional (43).

O ecocardiograma tridimensional também melhora a maneira como se avalia a valva tricúspide, o que não é possível usando apenas a ecocardiografia bidimensional. Um exemplo é a visão frontal da VT visualizada do lado direito através da perspectiva atrial ou ventricular. Estas vistas *en face* podem ser especialmente úteis na localização de alterações nos folhetos, como prolapso, perfuração ou vegetação, bem como localizar a origem de jatos regurgitantes e planimetria da área do orifício tricuspídeo para avaliar a gravidade da estenose tricúspide.

**Figura 5:** Ecocardiografia tridimensional evidenciando valva tricúspide (Fonte do autor, um dos pacientes incluídos no estudo)



(Fonte: autor)

Apesar da VMP ter se tornado o procedimento de escolha em pacientes selecionados, sua capacidade de interferir na regressão da RT parece ser limitada, mesmo após o procedimento de sucesso. Estudos que avaliaram pacientes com RT importante não obtiveram melhora na maioria dos pacientes, sendo conhecida então como preditor independente de resultados adversos (41). Apenas pacientes jovens e em ritmo sinusal obtiveram regressão da RT (41,44). A VMP também não interferiu de maneira uniforme e consistente (durante seguimento tardio) na redução da pressão sistólica da artéria pulmonar, na pressão sistólica do VD, na redução da cavidade ventricular direita e na dilatação de anel tricúspide (45,46).

Um novo marcador útil em prever morte cardiovascular após VMP, independente de outros marcadores prognósticos, é a complacência atrioventricular ( $C_n$ ). A  $C_n$  avalia a consequência hemodinâmica da EM modulando o remodelamento do leito vascular pulmonar. Sabe-se que o alívio da obstrução valvar após a VMP pode não ser suficiente para reverter as alterações funcionais e estruturais da circulação pulmonar, que pode persistir e resultar na falência progressiva do VD e morte, podendo ser um fator que contribui para a progressão da RT (15,16).

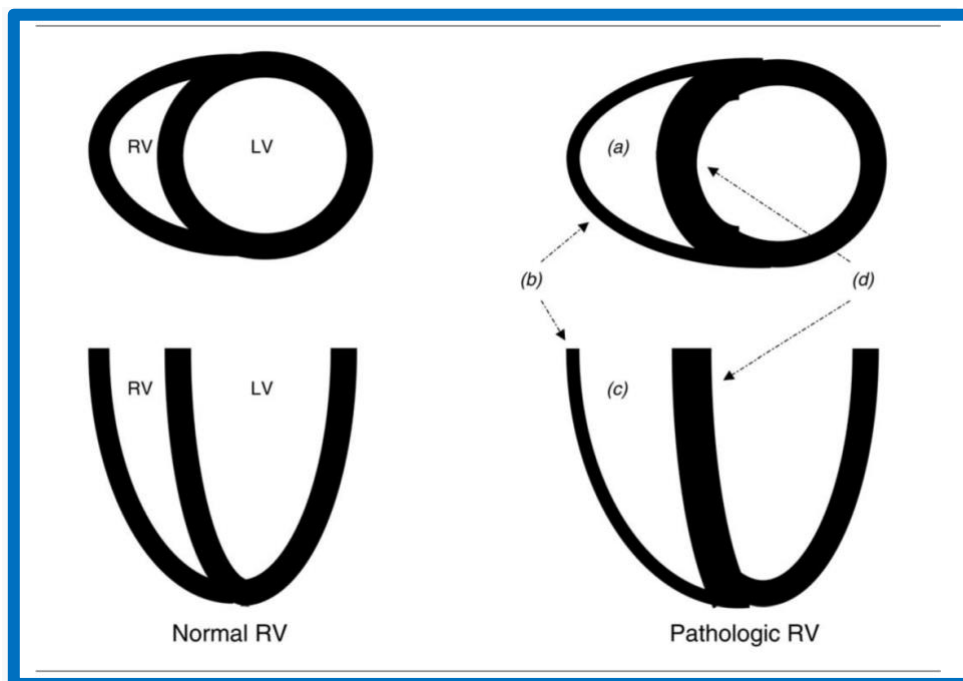
## **2.2 Remodelamento do ventrículo direito na sobrecarga de pressão**

### **2.2.1 Geometria e pressão do ventrículo direito**

O VD recebeu menos atenção do que o VE na literatura geral e, como consequência, foi menos investigado. Isso, provavelmente, decorre da maioria das doenças cardíacas envolverem o VE e a falsa ideia de que o VD não tem sua importância em termos de prognóstico. Não há um método apropriado para avaliar efetivamente o VD com relação a sua geometria, o que provavelmente contribui para a dificuldade em sua correta caracterização (47).

O VD foi descrito em forma elipsoidal, piramidal e em forma de crescente ou prisma, embora nenhuma descreva com precisão a geometria irregular do VD. Sua superfície interna consiste em trabéculas grosseiras e o amplo ângulo entre as vias de entrada e saída complica a determinação da função ventricular. O remodelamento do VD leva a diminuição do volume ventricular, provavelmente porque a hipertrofia do septo interventricular leva ao deslocamento lateral do VD e uma forma triangular subsequente conforme evidencia a Figura 6.

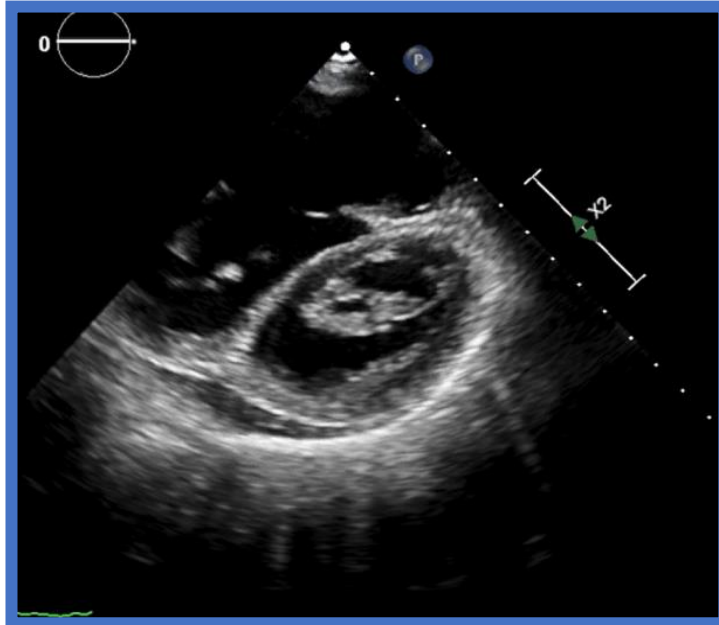
**Figura 6:** Diagrama da geometria normal e patológica do VD. Vistas de eixo curto (superior) e de eixo longo (inferior). Patológico: (a) dilatação do VD, (b) diminuição da espessura da parede livre do VD, (c) VD de formato triangular, (d) hipertrofia do septo interventricular



(Fonte: Kret M et al. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2007;12(1):5–14)

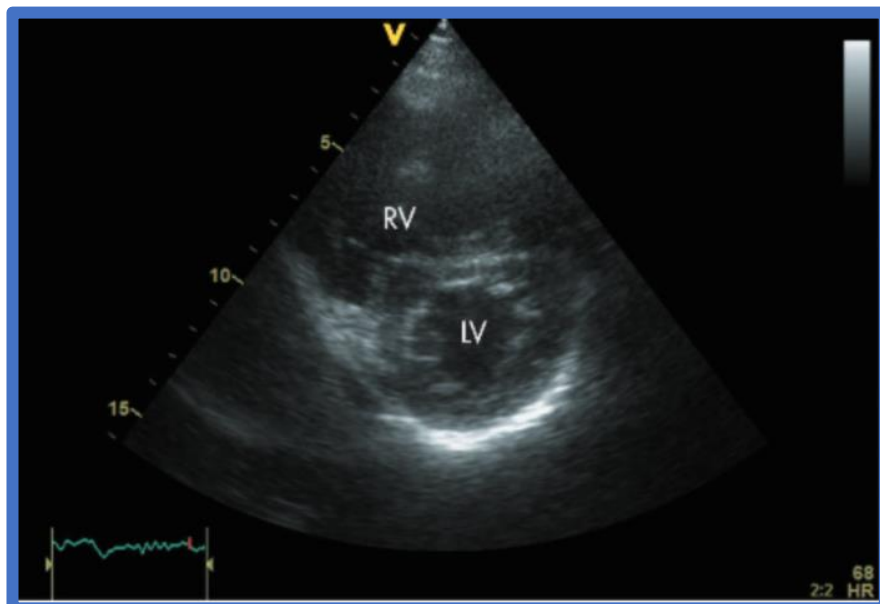
A medida de pressão do VD é de grande importância clínica, uma vez que a pressão do VD é igual à pressão da artéria pulmonar, desde que não haja estenose pulmonar. Se houver suspeita de pressão elevada na artéria pulmonar, a forma do septo interventricular deve ser avaliada. Na presença de sobrecarga de pressão do VD, o septo interventricular se deslocará em direção ao VE e parecerá achatado durante a sístole (formato em D), como mostrado na Figura 7. O achatamento septal na presença de pressão do VD elevada deve ser diferenciado da sobrecarga de volume do VD, que leva a um achatamento septal durante a diástole, conforme mostra a Figura 8 (49).

**Figura 7:** Corte paraesternal eixo curto durante a sístole em um paciente com grave sobrecarga de pressão no VD. Observe o achatamento do septo interventricular, o VE em forma de D e o VD aumentado (49)



(Fonte: Bleeker GB. Heart. 2006;1;92(suppl\_1):i14–8)

**Figura 8:** Corte paraesternal eixo curto ao final da diástole. Observe movimento septal anormal causado pelo movimento septal em direção ao VE devido à sobrecarga de volume do VD (49)



(Fonte: Bleeker GB. Heart. 2006;1;92(suppl\_1):i14–8)

## 2.2.2 Fisiopatologia do remodelamento do ventrículo direito e regurgitação tricúspide funcional

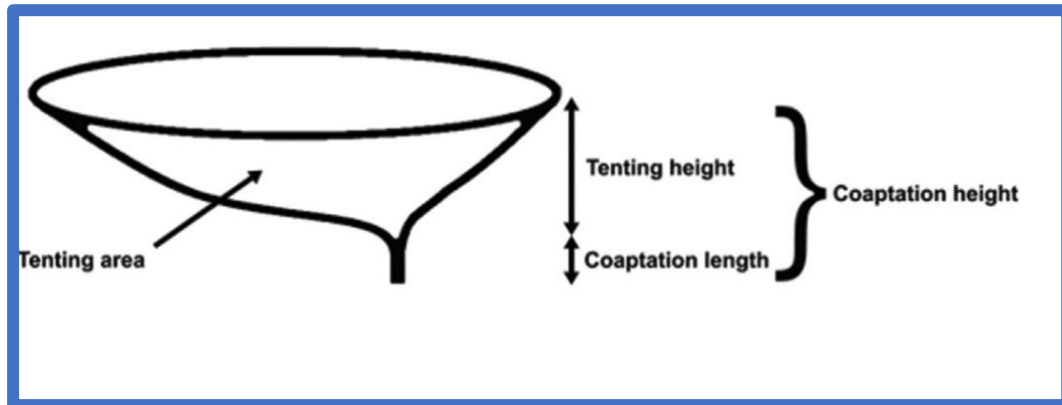
A fisiopatologia do remodelamento do VD é um processo complexo e pode incluir elementos únicos não observados no remodelamento do VE como alterações na geometria, espessura da parede e relação pressão-volume ventricular. Além disso, a dimensão e o número de miócitos aumentam e a matriz extracelular miocárdica e o meio bioquímico podem estar modificados, conforme mostra a Tabela 4. A progressão da doença do VD pode levar a alterações como hipertrofia, dilatação e posteriormente alterações no estado hemodinâmico, sendo que a hipertrofia pode ser induzida não apenas pela sobrecarga pressórica e sim pela ativação do sistema renina-angiotensina (48,50–52).

**Tabela 4 Alterações associadas ao remodelamento do ventrículo direito**

Alterações funcionais	↑/↓ Fração de ejeção do ventrículo direito ↑/↓ Volume sistólico e Débito cardíaco ↑ Volume sistólico e diastólico final ↑ Pressão sistólica e diastólica final Hipertrofia do VD
Alterações moleculares e celulares	
Miócitos cardíacos	Aumento do diâmetro e da área transversal do miócito Aumento do volume e do número dos miócitos Aumento do espaço entre os miócitos Estresse oxidativo
Colágeno	Aumento da expressão gênica de colágeno Relação alterada do colágeno tipo I/tipo III
Apoptose	Aumenta as taxas de falência biventricular
Estresse oxidativo	Diminuição da atividade da catalase e da peroxidase glutadiona

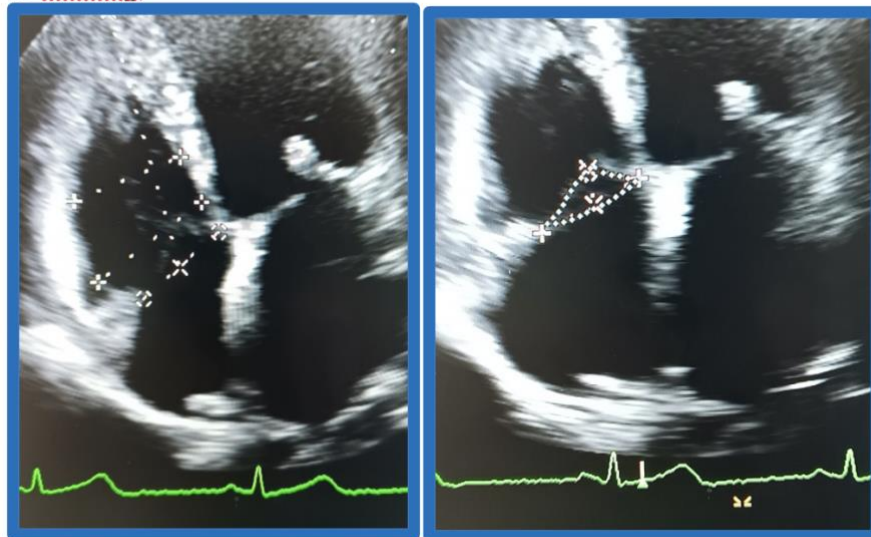
Na RT funcional, o VD exhibe deformação cônica, com concordante aumento do VD basal e do anel tricúspide (AT), sem acometimento do seu comprimento longitudinal. Esse tipo de remodelamento não causa deslocamento apical e lateral dos músculos papilares da VT e não há evidência de *tethering* valvular. Consequentemente, a altura do *tenting* é normal e a área *tenting* maior, pois está relacionada ao aumento anular, conforme mostra as Figuras 9 e 10 (53,54).

**Figura 9:** *Tenting* do folheto valvar tricúspide causado pela dilatação de anel tricúspide. Área *tenting*=área *tenting*; *Tenting height* = altura de *tenting*; *Coaptation length* = comprimento da coaptação; *Coaptation height* = altura da coaptação (55)



(Fonte: Ropcke DM et al. Ann Thorac Surg. 2017;104(2):599–605)

**Figura 10:** Medidas do VD, basal, médio e longitudinal, área do *tenting* e altura do *tethering*.



(Fonte: autor)

Na RT devido à sobrecarga de pressão, a dilatação anular tricúspide e o aumento do diâmetro do VD basal, apesar de presentes, não estão diretamente relacionados à gravidade da RT. O VD está alongado com deformação elíptica. Essas alterações, específicas da hipertensão pulmonar (HP), tendem a deslocar, de maneira excêntrica, os músculos papilares, lateralmente e em direção apical e tendo em vista a inextensibilidade das cordas, levam ao *tethering* do folheto tricúspide (46,56–61). A Tabela 5 resume todas essas alterações.

**Tabela 5: Resumo das principais alterações relacionadas à regurgitação tricúspide funcional**

Alterações estruturais	Hipertensão pulmonar	Fibrilação atrial
------------------------	----------------------	-------------------

Anel tricúspide	Normal ou discretamente aumentado	Aumentado
Distância do <i>tethering</i>	>8 mm	< 8 mm
Área do <i>tenting</i>	> 1.6 cm <sup>2</sup>	<1.6 cm <sup>2</sup>
Diâmetro basal	Normal	Aumentado
Diâmetro longitudinal	Aumentado	Normal
Remodelamento do ventrículo direito	Forma elíptica	Forma cônica

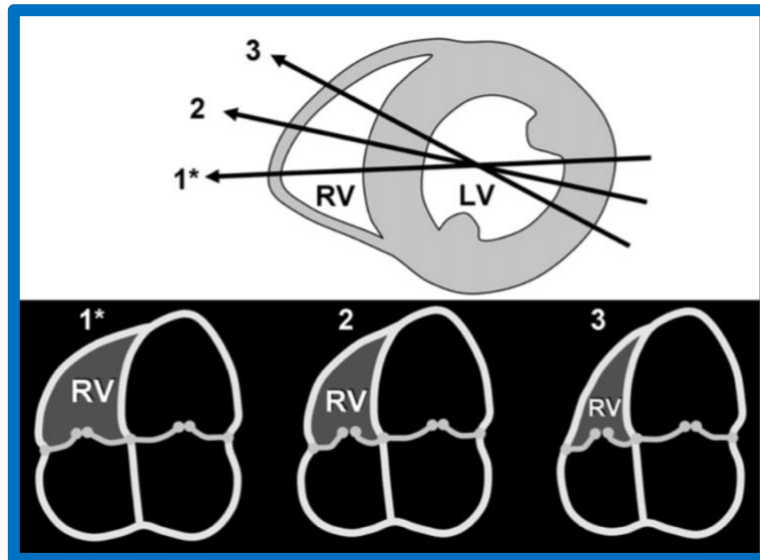
A dilatação do VD pode levar ao deslocamento dos músculos papilares e *tethering* dos folhetos da VT resultando em coaptação incompleta dos folhetos e desenvolvimento da RT funcional (62–65). A sobrecarga volumétrica causada no VD devido à RT pode levar ao seu aumento, agravando ainda mais o grau da RT.

### 2.3 Ecocardiograma e ventrículo direito

A análise morfológica do VD pelo ecocardiograma é possível, mas desafiadora por apresentar forma triangular em visão frontal e lateral e em crescente no corte transverso. Pode ser dividida em via de entrada, ápice e infundíbulo e é caracterizado por apresentar trabeculação proeminente, o que limita a acurácia do delineamento da borda endocárdica.

A medida do VD é difícil de realizar porque dependendo da inclinação do transdutor, a imagem adquirida pode alterar consideravelmente, sendo a maior limitação da sua análise conforme exemplifica a Figura 11 (47).

**Figura 11:** Ilustração da interferência da angulação do transdutor na captura e na mensuração da imagem adequada para avaliar o VD (50)



(Fonte: Rudski LG et al. J Am Soc Echo. 2010;23(7):685–713)

## 2.4 Regurgitação tricúspide

### 2.4.1 Anatomia da valva tricúspide

A valva tricúspide (VT) é a maior das valvas cardíacas, tem a posição mais apical de todas e é dividida em quatro componentes: anel fibroso, folhetos, músculos papilares e cordoalhas tendíneas (66). Os três folhetos são desiguais em tamanho: o folheto anterior é o mais largo, enquanto o folheto posterior parece ter múltiplos *scallops* e ambos originam da parede livre do VD. O folheto septal é o menor e origina diretamente do anel tricúspide acima do septo membranoso. Os músculos papilares são menores, múltiplos e largamente separados uns dos outros. O músculo papilar anterior fornece cordas para os folhetos anterior e posterior, o músculo papilar posterior fornece cordas para os folhetos posterior e septal. O músculo papilar septal é menos proeminente, pode estar ausente em 20% dos casos e fornece cordas para os folhetos septal e posterior (53,56). Para o efetivo fechamento da VT, deve existir uma interação harmoniosa entre os folhetos, cordoalhas e músculos papilares, pois uma anormalidade em um destes componentes pode causar RT. Quando os folhetos e as estruturas subvalvares são normais, tanto a dilatação anular quanto o *tethering* dos folhetos secundário ao deslocamento dos músculos papilares, são considerados como sendo o principal mecanismo, como visto no VE. Verificou-se que o diâmetro do anel e a área do *tenting* estão relacionados a gravidade da RT (64).

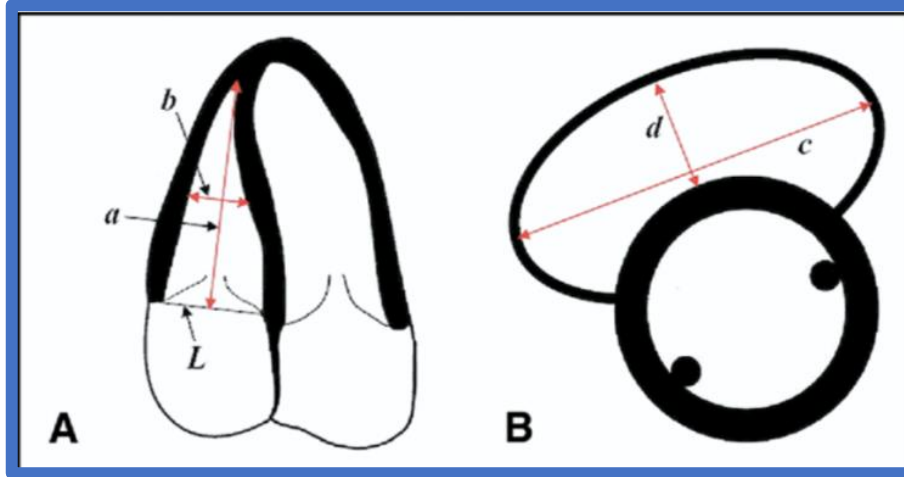


O anel tricúspide é uma estrutura complexa, não planar, oval, altamente dinâmica que muda de forma e tamanho durante o ciclo cardíaco devido a contração do miocárdio em torno dele (diminui 19% na sístole e aumenta 30% na diástole) (57). Sua porção póstero-lateral está mais baixa em direção apical e a porção ântero-septal está mais elevada.

A coaptação é a superfície de contato entre os folhetos que é medida indiretamente pela sua altura, acontece entre o corpo de cada folheto e é chamado de coaptação “corpo a corpo”. Quanto maior a coaptação, menor a probabilidade de a regurgitação ocorrer. Se por qualquer razão, (dilatação anular, *tethering* do folheto), a superfície da coaptação está diminuída, então ela irá acontecer na borda livre do folheto, tanto simetricamente (“ponta a ponta”) ou assimetricamente (“ponta-corpo”). Nesses casos, a probabilidade de desenvolver regurgitação torna-se muito alta, pois de acordo com as condições de enchimento, não há mais margem de segurança para compensar ou evitar a regurgitação.

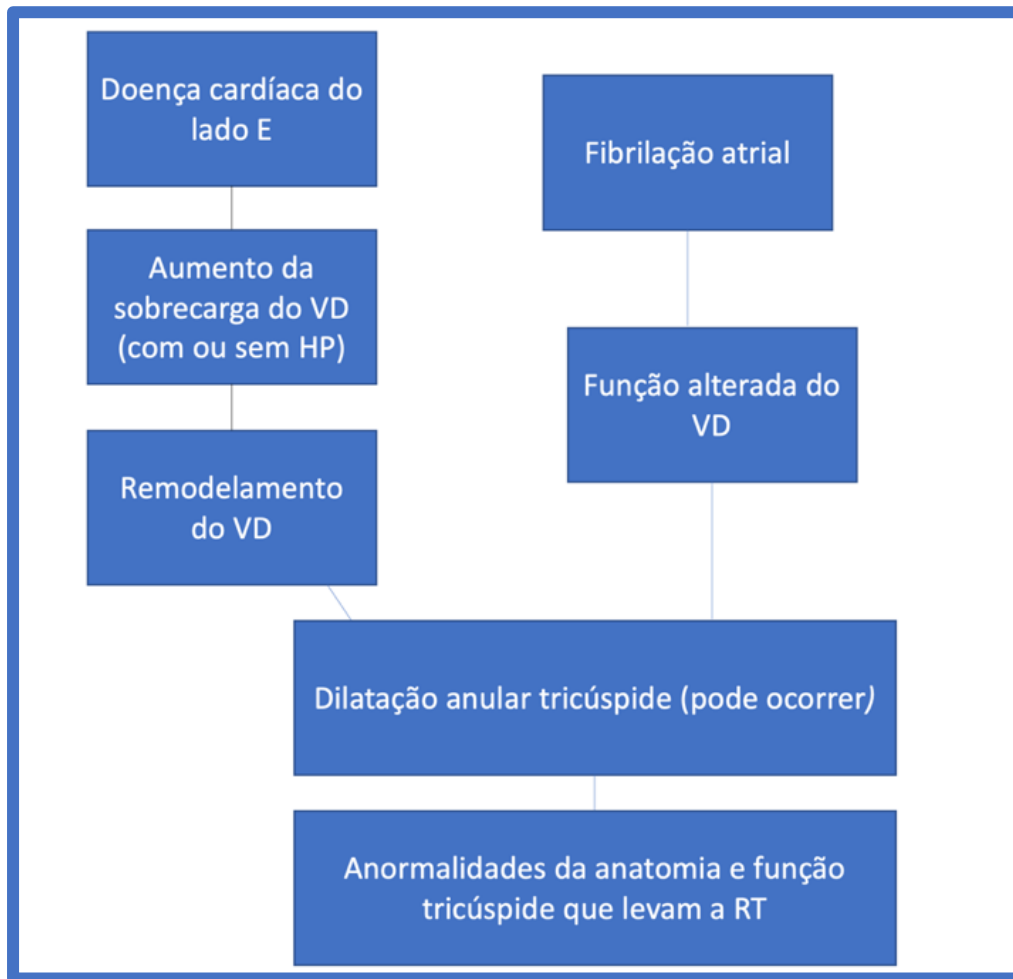
A coaptação é afetada por muito mais variáveis do lado direito do que do lado esquerdo devido a alterações no tamanho, forma e função do VD. Ocorre durante a sístole tanto a nível do anel ou mais apical, com uma boa superfície de contato (aproximadamente 5 a 10 mm do corpo dos folhetos em contato um com o outro). À medida que o anel dilata, o modo de coaptação tende a ser mais “ponta a ponta”. Se o VD dilata ao mesmo tempo, não apenas a coaptação “ponta a ponta” ocorre, como se dá abaixo do plano anular. A distância do ponto de coaptação do plano anular pode ser medido e é chamado de distância do *tethering*. A área contida entre os folhetos e o plano anular pode ser medida e é chamada de área do *tenting*. O *tethering* é considerado significativo quando a distância é  $> 8$  mm ou a área do *tenting* é  $> 1.6$  cm<sup>2</sup> (48,57,67). Sagie e cols. (46) observaram aposição incompleta dos folhetos da VT em muitos pacientes com tamanho do VD relativamente normal e propuseram que alteração na forma da valva mais do que o tamanho do anel era importante na gravidade da RT. Ao contrário do VE, que o deslocamento dos músculos pode ser quantificado usando a distância entre os músculos papilares e o anel mitral, no VD fica difícil descrever a relação geométrica entre os músculos papilares e o AT, por causa da forma peculiar do VD e da característica inerente à VT. Foi então introduzido a ideia de se avaliar o índice de excentricidade e o de esfericidade do VD, o qual reflete indiretamente as características geométricas do VD com elevada sensibilidade e especificidade em predizer a gravidade da RT. (Figura 12) (65).

**Figura 12:** Medidas do VD no eixo apical (A) mostrando as medidas do VD, diâmetro longitudinal (a) e médio (b). O índice de esfericidade foi medido através da relação  $a/b$ . (B) mostrando as medidas c e d, sendo calculado o índice de excentricidade através da relação  $c/d$



(Fonte: Kim HK et al. Am J Cardiol. 2006;98(2):236–42)

Na situação de doença valvar do lado esquerdo, anormalidades sutis da forma e função do VD resultam em posicionamento septal anormal e má posição dos músculos papilares e *tethering* dos folhetos, causando a RT (53,63,65,68,69). Na situação de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, a RT progressiva e o subsequente remodelamento mal adaptativo do VD, em combinação com a elevada pressão sistólica na artéria pulmonar, eventualmente resultam em disfunção do VD e sinais clínicos de insuficiência cardíaca direita conforme resume o esquema abaixo.

**Figura 13:** Fisiopatologia da regurgitação tricúspide funcional

#### 2.4.2 Dilatação do anel tricúspide

A dilatação do AT está geralmente associada com o achatamento anular (perda da forma de sela), que pode aumentar a distância anel-músculo papilar, alterando a relação normal entre os folhetos, músculos papilares e o anel (59). Quando o anel se torna mais circular, há aumento maior da distância ântero-posterior do que médio-lateral (60) conforme mostrado na Figura 14.

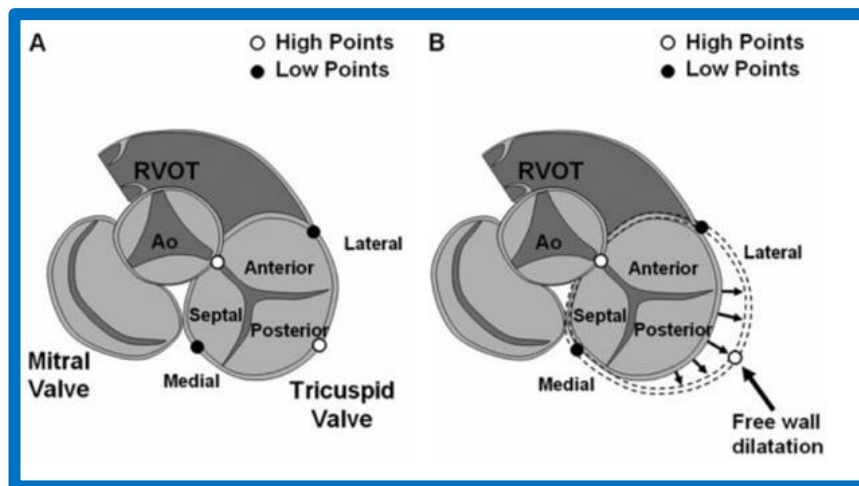
Comumente, durante a dilatação do AT, a região adjacente ao folheto posterior pode aumentar de tamanho em até 80%, o folheto anterior em até 40% e o folheto septal, por causa da sua fixação ao septo intraventricular, em até 10%.

À medida que o anel se dilata, os folhetos anterior e posterior são tracionados para fora do ponto de coaptação resultando em lacunas que criam jatos de RT. O deslocamento dos músculos

papilares, um outro mecanismo para explicar a RT funcional, está correlacionada com a dilatação do VD. Em tais condições, os músculos papilares se tornam deslocados, resultando na alteração da posição do ponto de coaptação e no *tethering* do folheto (70).

A forma bimodal do AT permanece presente nos pacientes com similar sobrecarga pressórica do VD e disfunção do VE, o que sugere que não são essas alterações que influenciam o remodelamento do anel observado na RT funcional. Então, é a dilatação e a disfunção do VD que afetam as alterações do remodelamento anular. Possivelmente, o AT funciona como a “engrenagem” que modula os efeitos da remodelação do VD na função da valva tricúspide (60).

Figura 14: Anatomia normal da valva e anel tricúspide com morfologia não planar evidenciando pontos mais altos na direção ântero-posterior e pontos mais baixos na direção médio-lateral



(Fonte: Ton-Nu TT et al. Circulation. 2006;114(2):143–9)

### 2.4.3 Regurgitação tricúspide

Ao longo dos anos, pouca atenção foi dispensada à doença valvar do coração direito por causa de seu longo período de latência assintomático. Entretanto, as doenças valvares do lado direito não são benignas e têm um impacto significativo na morbidade e mortalidade (71). O envolvimento da valva tricúspide devido a lesões primárias, como a causa reumática, é menos comum do que quando ocorre associada ao acometimento das valvas do lado esquerdo (72,73).

A regurgitação tricúspide é uma condição prevalente na população em geral (Figura 15). Um pequeno grau de RT (traço ou discreta) está presente em aproximadamente 80% dos adultos saudáveis (74). Na maioria dos casos, RT em adultos é secundária ou funcional, ou seja, relacionados à dilatação do anel tricúspide com *tethering* dos folhetos no contexto de

sobrecarga de pressão e/ou volume do VD e muito menos frequentemente devido a acometimento primário ou orgânico do aparelho valvar. A prevalência de RT foi avaliada em um estudo incluindo 5.223 adultos (predominantemente do sexo masculino com média de idade de 67 anos) que realizaram ecocardiograma em três centros médicos de Veterans Affairs (75), onde a RT moderada a grave estava presente em 819 (15,7%), mas apenas 8 % tinham patologia primária da valva tricúspide.

Três estágios da RT foram propostos: primeiro ocorre a dilatação anular inicial secundária ao aumento do VD levando à RT leve; segundo, a dilatação anular progressiva leva a falha de coaptação dos folhetos e a RT se torna mais significativa e o VD se dilata; terceiro, ocorre a dilatação e disfunção do VD com evidência de *tethering* dos folhetos determinado pelo aumento progressivo do VD causando deslocamento dos músculos papilares e RT importante associada à HP (59,63).

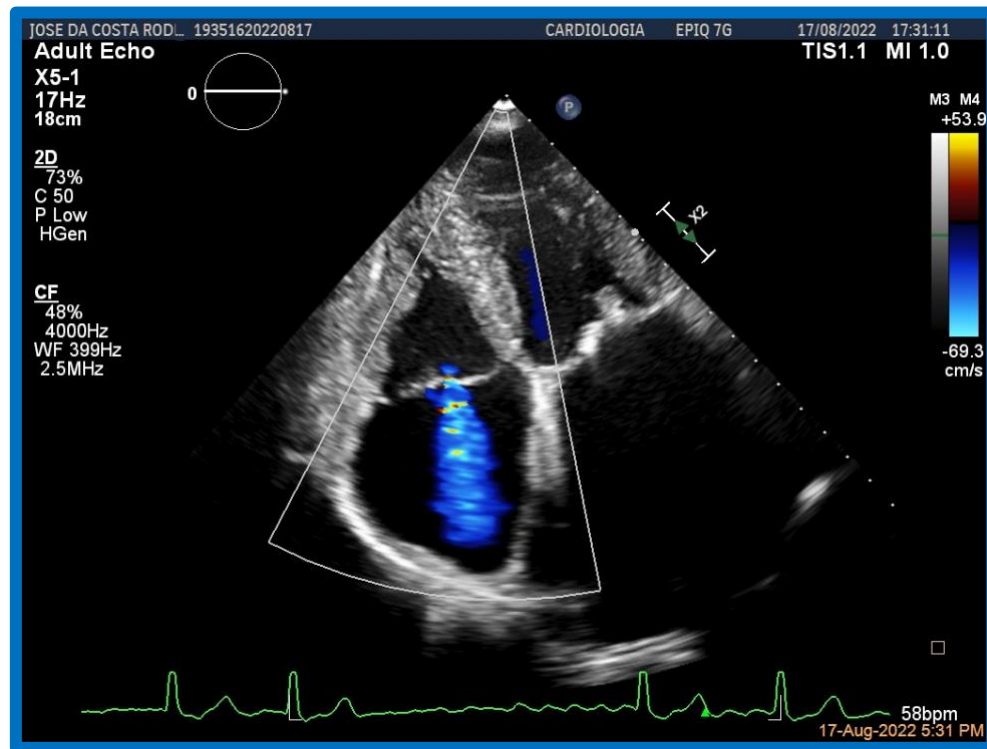
Em um estudo avaliando pacientes com RT isolada e sem comorbidades concomitantes, a taxa de sobrevida em 10 anos foi baixa indicando como a RT pode mudar a história natural do paciente (77). Nath e cols. revelaram que a gravidade da RT está associada a uma sobrevida progressivamente menor baseada em um estudo realizado com voluntários, onde demonstrou que a sobrevida em 1 ano foi de 63,9% em pacientes com RT grave, independente da função do VE e da presença de HP (75). A RT está presente em pacientes com doença valvar mitral e 38% daqueles com estenose valvar apresentavam também RT pelo menos moderada (78,79).

A RT funcional está frequentemente associada com a EM grave que é responsável pela dilatação do átrio esquerdo (AE), hipertensão arterial e venosa pulmonar, dilatação e disfunção do VD e dilatação do AT (80). Pacientes com doença valvar mitral reumática após troca mitral apresentaram incidência mais elevada de progressão da RT no pós-operatório (14% desenvolveram RT moderada e/ou grave nos primeiros 10 a 20 anos após a cirurgia) (81, 82). E a prevalência da RT clinicamente grave foi relatada em 23 a 37% dos pacientes (83,84).

A FA tem sido reconhecida como causa de RT em valva estruturalmente normal e implicada na progressão da RT com piores desfechos cardiovasculares (85). Ela ocasiona dilatação atrial e anular apesar da função sistólica e do tamanho ventricular poderem permanecer normais. A RT funcional moderada a grave está se tornando a maior preocupação em pacientes com FA desde que pode levar a dilatação progressiva e falência do VD aumentando a morbimortalidade. Quanto maior a duração da FA, mais elevada será a prevalência da RT e pior será o prognóstico (86).

Dessa forma, considerando que a RT funcional é uma expressão do remodelamento das câmaras direitas, o presente estudo foi desenhado para avaliar os fatores associados à RT, bem como definir o seu impacto prognóstico em uma grande população de pacientes com CRC, especialmente estenose mitral.

**Figura 15:** Regurgitação tricúspide ao ecocardiograma



(Fonte: autor)

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

- Estimar a incidência e identificar os preditores de progressão da regurgitação tricúspide funcional em longo prazo no contexto da CRC.

#### **3.2: Objetivos Específicos:**

- Determinar a prevalência e os fatores associados à gravidade da regurgitação tricúspide funcional em pacientes com CRC e estenose mitral predominante,
- Determinar o valor prognóstico da regurgitação tricúspide funcional em pacientes com amplo espectro de gravidade da CRC
- Avaliar modelos de predição de risco de progressão da regurgitação tricúspide funcional considerando a presença de riscos competitivos.

#### **4 JUSTIFICATIVA**

No presente estudo, hipotetizou-se que a gravidade da regurgitação tricúspide funcional estava frequentemente associada à idade, pressão na artéria pulmonar, área do átrio direito e disfunção do ventrículo direito. A progressão da regurgitação tricúspide ao longo do tempo está relacionada ao remodelamento atrial e ventricular. Desta forma, o presente estudo acompanhou uma coorte de pacientes com cardiopatia reumática composta por adultos para analisar o impacto prognóstico e a progressão da regurgitação tricúspide funcional.



## **5 METODOLOGIA**

### **5.1 Delineamento do Estudo**

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal, prospectivo.

### **5.2 Local de desenvolvimento do estudo**

O local da pesquisa foi o Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, onde os pacientes fizeram os exames clínicos, toda a propedêutica complementar e seu acompanhamento.

### **5.3 População**

Os pacientes foram recrutados prospectivamente de um centro terciário de valvopatia dentre aqueles encaminhados para tratamento de cardiopatia reumática de 2011 a 2021. Pacientes com estenose mitral reumática e regurgitação tricúspide funcional leve, moderada ou importante foram selecionados para o estudo.

Pacientes excluídos foram aqueles com acometimento primário da valva tricúspide pelo processo reumático de acordo com a diretriz vigente (58), portadores de estenose aórtica pelo menos moderada, portadores de prótese aórtica, portadores de marcapasso cardíaco à admissão e aqueles que não apresentaram a classificação da gravidade da regurgitação tricúspide, totalizando 645 pacientes (fluxograma abaixo).

**Figura 16:** Fluxograma da população estudada

Doença valvar tricúspide  
reumática (n = 40)

Estenose aórtica (n = 32)  
Prótese aórtica (n = 4)

Marcapasso (n = 2)

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais e pelo Comitê de Ética do Governo Federal (CAAE – 55005821.7.0000.5149). O consentimento informado por escrito foi obtido de todos os pacientes no momento da inclusão no estudo (ANEXO 1).

#### **5.4 Cálculo amostral**

O cálculo amostral foi realizado para se atingir um poder estatístico de 95% para detectar uma incidência de progressão da RT de 5% ao longo de um seguimento médio de 4 anos, baseando-se em estudo anterior (87). O cálculo amostral foi feito utilizando-se o software G Power, versão 3.1.0, considerando-se erro alfa de 5% bilateral. Para alcançar esses valores, a amostra foi estimada em 615 pacientes.

#### **5.5 Avaliação clínica**

As avaliações clínicas foram realizadas no momento da inclusão, seguindo protocolo clínico (ANEXO 2) e em cada consulta realizada no seguimento dos pacientes (ANEXO 3). Pacientes se apresentaram tanto assintomáticos quanto com graus variados de dispneia aos esforços ou com evidências de congestão sistêmica por insuficiência cardíaca direita. Fadiga,

fraqueza, dispneia, distensão jugular, ascite, hepatoesplenomegalia, derrame pleural e edema periférico faziam parte dos sintomas apresentados pelos pacientes durante o seguimento. O eletrocardiograma de 12 derivações foi realizado em todos os pacientes.

## 5.6 Estudo ecocardiográfico

O estudo ecocardiográfico completo, utilizando o ETT bidimensional (2D), foi realizado em todos os pacientes no momento da inclusão e durante o seguimento, usando equipamento disponível comercialmente (iE33 ou EPIQ 7). Trata-se de um exame viável, seguro, portátil, de baixo custo, com excelente resolução temporal e útil para avaliar a evolução do quadro clínico.

Todas as medidas ecocardiográficas foram realizadas de acordo com as diretrizes atuais (64) e obtido por média de pelo menos cinco batimentos consecutivos, incluindo a fração de ejeção do VE, dimensões ventriculares, massa do VE e volume do átrio esquerdo (VAE).

RT funcional significativa foi definida como RT moderada a grave sem anormalidades estruturais da VT. A gravidade da RT foi determinada usando a combinação de vários parâmetros, incluindo a avaliação de *vena contracta*, a densidade e o contorno do espectro do Doppler contínuo e o padrão Doppler de fluxo da veia hepática (37).

A velocidade da RT permite a estimativa da PSAP com adição da pressão de AD de maneira confiável na ausência de obstrução na via de saída do ventrículo direito. Recomenda-se que seja utilizada a pressão de AD estimada a partir da veia cava inferior e a sua colapsabilidade. A função sistólica de VD tem sido avaliada por meio de vários parâmetros, a saber, TAPSE, FAC e S' do VD. TAPSE é facilmente obtido, medida a partir do anel lateral tricúspide, sendo uma medida da função longitudinal do VD e quando menor que 16 mm indica disfunção sistólica de VD. Embora o TAPSE expresse uma medida da função longitudinal, ele tem demonstrado boa correlação com as técnicas de estimativa de função sistólica global de VD como fração de ejeção do VD derivada de radionuclídeo. FAC fornece uma estimativa da função sistólica de VD e menor que 35% indica disfunção sistólica do VD. É importante ter certeza que todo o ventrículo direito está incluído no corte, incluindo o apex e a parede lateral tanto na sístole quanto na diástole. Deve-se ter cuidado para excluir trabeculações durante a planimetria da área de VD. A onda S' medida através do Doppler tecidual no AT é fácil, confiável e reprodutível. Velocidade de S' < 10 mm indica disfunção sistólica de VD. Essa medida apresenta boa correlação com as outras medidas da função sistólica global de VD. É

importante manter o segmento basal e o anel alinhados com o cursor do Doppler para evitar erros.

As dimensões do VD foram estimadas ao final da diástole, no corte apical 4-câmaras focado no VD e diâmetros > 42 mm na base, >35 mm no nível médio e > 86 mm no nível longitudinal indicaram aumento do VD. O corte apical 4-câmaras permite a estimativa das dimensões de AD e área > 18 cm<sup>2</sup> indicavam seu aumento (50).

### **5.7 Desfechos**

O desfecho primário do estudo foi o combinado de mortalidade geral ou necessidade de cirurgia para troca valvar mitral. A morte cardiovascular foi definida como morte secundária à insuficiência cardíaca, especialmente insuficiência ventricular direita, acidente vascular cerebral isquêmico, morte súbita ou como resultado de cirurgia/intervenção cardíaca. Mortes por outras causas foram definidas como não cardíacas. Os dados de desfecho foram obtidos por consultas clínicas de acompanhamento dos pacientes no Ambulatório Bias Fortes/UFMG.

O desfecho secundário foi progressão da regurgitação tricúspide, definida como aumento de um grau da regurgitação ao ecocardiograma de seguimento em relação ao exame realizado à entrada no estudo. O critério de progressão foi avaliado por 2 observadores independentes, e em caso de discrepância, um terceiro observador avaliou para se obter um consenso.

### **5.8 Pesquisa e normatização bibliográfica**

A pesquisa bibliográfica foi realizada por meio de ferramentas de busca utilizando-se as seguintes palavras-chave na língua inglesa: febre reumática, cardiopatia reumática, valvopatia mitral reumática, estenose mitral, regurgitação tricúspide, ecodopplercardiograma, progressão da regurgitação tricúspide. A base de dados consultada foi o portal de literatura biomédica Publicações Médicas (PUBMED), disponível na internet. Os artigos incluídos como referências bibliográficas foram escolhidos após pesquisa de publicações indexadas nas áreas de interesse, de 1990 a 2022.

### **5.9 Aspectos éticos**

O estudo não propôs nenhuma alteração no tratamento dos pacientes e não alterou a rotina do acompanhamento clínico. Assim, não houve risco terapêutico adicional aos

participantes, que permanecem em acompanhamento no serviço de cardiologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

## 6 RESULTADOS

Os resultados e discussão serão apresentados em forma de artigo científico

### 6.1 Artigo Científico

#### **Functional tricuspid regurgitation in patients with rheumatic mitral valve disease: determinants, prognostic impact and predictors of progression**

Mônica Maria Costa Caldas, MD<sup>1,2</sup>; William Antonio de Magalhães Esteves, MD, PhD<sup>2</sup>; Judy Hung, MD<sup>2</sup>; Vicente Resende Silva, MD<sup>1</sup>; Marildes Luiza de Castro, MD<sup>2</sup>; Luz Marina Tacuri Chavez, MD<sup>1</sup>; Jose Luiz Padilha da Silva, PhD<sup>4</sup>; Luana Aguiar Mello, Fernando Cunha Ruffo, André Barbosa de Andrade, Timothy C Tan, MD, PhD<sup>5</sup>; Robert A Levine, MD<sup>2</sup>; Claudia Maria Vilas Freire, MD, PhD<sup>2</sup>; Maria Carmo P Nunes, MD, PhD<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Post Graduation Program in Infectious Diseases and Tropical Medicine, School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil.

<sup>2</sup> Hospital das Clinicas, School of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

<sup>3</sup> Cardiac Ultrasound Lab, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

<sup>4</sup> Department of Statistics, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brazil

<sup>5</sup> Department of Cardiology, Blacktown Hospital, University of Western Sydney, NSW, Australia

**Address for correspondence:** Prof. Maria Carmo P Nunes  
Department of Internal Medicine, School of Medicine of the Federal University of Minas Gerais. Av. Professor Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, 30130 100 – Belo Horizonte, MG, Brazil  
Phone: +55 31 3409-9746 Fax: +55 31 34099437  
Email: [mcarmo@waymail.com.br](mailto:mcarmo@waymail.com.br)

## ABSTRACT

**Background:** Rheumatic heart disease (RHD) remains a major health problem, particularly in low- and middle-income countries, where it accounts for over a million premature deaths annually. Although the mitral valve is affected predominantly, a substantial proportion of patients manifest significant tricuspid regurgitation (TR) secondary to mitral valve disease, which lead to right-sided heart failure and ultimately death. Functional TR is mostly consequent to pulmonary hypertension in patients with rheumatic mitral valve disease. However, there are limited data regarding the clinical implications of TR in the setting of rheumatic mitral valve disease. This prospective study was designed to identify the determinants of significant functional TR, the impact of TR on clinical outcomes and the predictors of TR progression in a large population of RHD patients.

**Methods:** Patients with RHD who were referred for management of heart valve disease between 2011 and 2021 were enrolled. A comprehensive echocardiogram was performed, with careful tricuspid valve examination and special attention to optimize the right heart acquisitions. Patients with rheumatic involvement of tricuspid valve were excluded. At baseline, functional TR was graded according to guidelines, as absent, mild, moderate, and severe. TR progression was defined either as worsening of TR degree from baseline to the last follow-up echocardiogram or severe TR at baseline that required surgery or cardiac death. Clinical outcomes were defined as the composite of cardiac death or the need for surgical mitral valve replacement (MVR). Risk of TR progression was estimated accounting for competing risks.

**Results:** A total of 645 were enrolled, mean age of  $47 \pm 12$  years, 85% female. Functional TR was absent in 3.4%, mild in 83.7%, moderate in 8.5% and severe in 4.3%. In the overall population, mixed mitral valve disease was the most common pattern of valve involvement with mitral stenosis as a predominant lesion associated with mild mitral regurgitation. At enrollment, atrial fibrillation (AF) was diagnosed in 205 patients (32%). Clinical and echocardiographic features associated with more severe TR were age, right atrial (RA) area, and systolic pulmonary artery pressure (SPAP), and the presence of right ventricular (RV) dysfunction, with C statistic of the model of 0.888 (95% CI 0.844-0.932). Functional TR degree compared with no or mild TR was associated with adverse outcome (hazard ratio [HR] 1.91 (95% CI 1.15-3.2) for moderate TR, and 2.30 (95% CI 1.28-4.13) for severe TR, independently of age, NYHA functional class, left ventricular ejection fraction, net atrioventricular compliance ( $C_n$ ) and mitral valvuloplasty. Event-free survival rates decreased with increasing severity of functional TR, with survival rate at 3-years follow-up of 91%, 72% and 62% in patients with no or mild, moderate and severe TR, respectively. During mean follow-up of 4.1 years (median 3.4, IQR 1.0 to 6.6 years), TR progression occurred in 83 patients (13%) with an overall incidence of progression rate of 3.7 events (95% CI 2.9-4.5) per 100 patient-years. In the Cox model, age (HR 1.71, 95% CI 1.34-2.17), NYHA functional class III/IV (HR 2.57, 95% CI 1.54-4.30), RA area (HR 1.52, 95% CI 1.10-2.10) and presence of RV dysfunction (HR 2.02, 95% CI 1.07-3.84) were independently predictors of TR progression, after adjusted by AF, mitral valvuloplasty, and SPAP.

**Conclusions:** In patients with rheumatic mitral valve disease, functional TR was frequent and associated with age, pulmonary artery pressure, RA dimension, and RV dysfunction. Functional TR was predictor of adverse outcomes, independently of RV dysfunction and SPAP. TR may progress over time, mainly related to right-sided

remodeling. Assessing of functional TR grade is essential in rheumatic mitral valve disease patient for risk stratification and decisions regarding tricuspid valve intervention.

## INTRODUCTION

Rheumatic heart disease (RHD) remains a major health concern, especially in low- and middle-income countries which bear the highest disease burden<sup>1</sup>. Currently, RHD affects over 40 million people with estimates of nearly 300 000 deaths globally<sup>2</sup>. As most RHD-related deaths occur in young adults, this number translates to a much higher burden of years of life lost and disability-adjusted life-years<sup>2</sup>.

RHD typically affects left-sided valves, predominantly the mitral valve which is affected in almost all RHD cases<sup>3-5</sup>. The tricuspid valve can be also affected, mainly valvular regurgitation, but it typically occurs as the result of hemodynamic consequences of the mitral valve disease<sup>6</sup>. Functional tricuspid regurgitation (TR) in patients with mitral valve disease may be attributable to geometric changes of the right-heart chambers secondary to pulmonary hypertension with a structurally normal valve<sup>7</sup>.

Tricuspid regurgitation has long been the most neglected valvular disease<sup>8</sup>. Historically functional TR was overlooked and considered a benign disease which would resolve after mitral valve surgery<sup>9</sup>. However, TR often persists or even recurs following correction of mitral valve disease, indicating that functional TR is a progressive disease<sup>10, 11</sup>. In the last years, there has been growing awareness of the adverse impact of TR on patient outcomes<sup>11, 12</sup>. It is well known that TR predicts long-term survival, independent of the presence of left-side valve diseases and left ventricular dysfunction<sup>12-14</sup>. Thus, current guidelines recommend surgical correction of tricuspid valve in cases of moderate or more pre-operative TR in the context of left sided valve surgery<sup>15</sup>.

In the setting of RHD, data on TR progression are limited<sup>16-19</sup>. A previous study showed that significant TR developed over time even after successful percutaneous mitral valvuloplasty (PMV)<sup>18</sup>. Additionally, persistent TR despite adequate surgical and percutaneous intervention of the mitral valve disease is an independent predictor of an adverse outcome<sup>16, 20</sup>. We previously showed that moderate or severe TR is associated with cardiovascular mortality in patients with mitral stenosis<sup>17</sup>. Although the prognostic impact of significant TR is well known, there is a lack of data on the natural history of



TR in a contemporary era<sup>7, 21</sup>. In this regard, there is a need to assess TR progression and its risk factors for clinical decision-making, especially when transcatheter tricuspid valve interventions have been evolved.

However, two issues make challenging to study the natural history of functional TR in patients with RHD. First, given the high likelihood of surgery or death related to mitral valve disease prior to TR progression, risk prediction models should be developed taking competing risks into account<sup>22</sup>. This provides a better estimation for the risk of the main outcome of interest when one or more competing risks are presented. Second, the complexity for TR evaluation and lack of an accepted reference method to quantify TR severity make it difficult assessing TR progression<sup>23</sup>.

Therefore, the present study including a large cohort of RHD patients was designed to 1) identify the prevalence and determinants of significant TR; 2) assess the impact of TR severity on clinical outcome; 3) determine the incidence and risk factors for TR progression.

## **METHODS**

### **Study Population**

Patients with rheumatic mitral valve disease who were referred for management of heart valve disease between 2011 and 2021 were eligible for the study. The criteria for exclusion in the study were defined as a primary TR owing to rheumatic involvement of the valve, significant aortic valve disease or aortic prosthesis, and presence of pacemaker leads through the tricuspid valve<sup>6</sup>. Based on these criteria, 78 patients were excluded, mainly for primary TR (n=40) and aortic valve disease (n=36). (Figure 1). At enrollment, a complete clinical evaluation was performed on all patients. Only clinically stable patients were included, and functional status was determined using the New York Heart Association (NYHA) classification based on functional capacity and dyspnea. Clinical features of right-sided heart failure were assessed by evaluation jugular venous pressure, peripheral edema, and hepatomegaly.

The decision regarding mitral valve intervention including PMV, mitral valve replacement isolated or combined with tricuspid valve repair was based on current guidelines<sup>15</sup>, at the discretion of the attending physician. The study protocol was approved by the by the institutional ethics committee and written informed consent was obtained from all patients.

### **Echocardiographic study**

Comprehensive transthoracic echocardiography was performed prospectively in all patients using commercially available equipment (iE33 and EPIQ 7, Philips Medical Systems, Andover, MA). The presence and severity of mitral valve disease were assessed based on morphology, color flow imaging, and continuous wave Doppler signals, as recommended<sup>24 25</sup>. Maximal apical displacement of the mitral valve leaflets was assessed as previously described<sup>26</sup>. Net atrioventricular compliance ( $C_n$ ) was also determined noninvasively using Doppler echocardiography<sup>17, 27, 28</sup>.

After careful tricuspid valve examination excluding rheumatic involvement, functional TR was graded according to American Society of Echocardiography guidelines, as absent or trivial, mild, moderate, and severe<sup>29</sup>.

The RV was imaged from multiple views, including RV-focused apical 4-chamber views. Several echocardiographic parameters were measured to assess RV function, including a combination of the following: fractional area change (FAC), peak systolic velocity at the tricuspid annulus using tissue Doppler imaging, tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), and RV myocardial performance index.<sup>30</sup> Systolic pulmonary artery pressure (SPAP) was calculated using the TR jet velocity and an estimation of RA pressure based on inferior vena cava (IVC) size and collapsibility. Right atrial size was quantified by measuring atrial area at the apical four-chamber view. All results were based on the average of three measurements for patients in sinus rhythm and 5 measurements for patients in atrial fibrillation.

### **Definition of TR progression**

Progression of TR was defined as the composite of the following: 1) worsening of the degree of TR from mild to moderate or moderate to severe consistently at follow-up echocardiograms, being at least moderate at the last echocardiographic evaluation. If the degree of TR increases in one echocardiogram but in the others follow-ups echocardiograms continue to be in the same degree was considered no progression. Similarly, increase slightly from mild to mild to moderate was not considered progression; 2) severe TR at baseline that underwent TR repair at the time of mitral valve replacement; 3) severe TR that died from cardiac cause.

### **Clinical outcomes**

Adverse outcome was a composite of cardiovascular-related death and need for mitral valve replacement. Cardiovascular mortality was defined as death due to stroke, heart failure, or sudden death. Follow-up data were obtained from clinic follow-up appointments every 4 months or more often according to the patients' clinical status on an outpatient basis. Additional information was also obtained by contacting family members or telephone interview of the patients. Patients who underwent surgery for mitral valve replacement were censored at the time of the procedure.

### **Statistical Analysis**

Categorical variables were expressed as numbers and percentages whereas continuous data were expressed as mean  $\pm$  SD. Clinical characteristics were compared across the degree of TR at baseline using the chi-square test, one-way ANOVA or Kruskal–Wallis tests, according to the pattern of variable distributions. A Cox proportional hazards regression model analyzing the association of FTR with adverse outcomes was adjusted for age, NYHA functional class, atrial fibrillation, LV ejection fraction, pulmonary artery pressure, RV dysfunction, and C<sub>n</sub>. Percutaneous mitral valvuloplasty short time at enrollment was included in the model as covariate. To avoid redundant predictors,

variables were checked for colinearity and obviously interdependent covariates were not used simultaneously in the multivariable model.

Two regression models were used to identify the predictors of TR progression during the follow-up time. The first was the Cox proportional hazards model in which patients TR progression was the primary event and patients who died or underwent mitral valve replacement with or without tricuspid valve repair were censored. The second model was the Fine-Gray competing risk model in which TR progression was the primary event and deaths and surgery were the competing risks<sup>31</sup>. Both models were adjusted for age, NYHA functional class, atrial fibrillation, LV ejection fraction, pulmonary artery pressure, RV dysfunction, RA area, and mitral valvulopathy at enrollment. The estimated regression coefficients for each variable were compared between the 2 models to examine whether there were differences in the direction of their association with the rate of TR progression (derived from the Cox model) versus its incidence (derived from the Fine-Gray model)<sup>31</sup>.

Multiple imputation techniques were used to explore the robustness of inference to missing data. For these analyses we assumed data are missing at random (MAR) and performed 200 multiple imputations, which were generated via the Multivariate Imputation by Chained Equations (MICE) procedure. Statistical analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences for Windows, version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) and R for Statistical Computing version 3.6.3 (R Foundation, Vienna, Austria).

## **RESULTS**

### **Baseline characteristics**

Among 723 initially selected, 40 patients had primary rheumatic involvement of the valve, 36 presented associated moderate or severe aortic stenosis and 2 with a pacing wire (Figure 1). In the 645 patients enrolled, TR was absent in 22 (3.4%), mild in 540 (83.7%), moderate in 55 (8.5%) and severe in 28 (4.3%). Baseline clinical characteristics of the patient population by TR degree are displayed in Table 1. The mean age was  $47 \pm 12$  years with females representing 85% of the cohort. At enrollment, 236 patients (36%) were in NYHA III/IV and 148 patients (23%) presented with right-sided heart failure.

Patients with higher FTR grade were older, had worse functional class and higher prevalence of atrial fibrillation compared with no or mild TR.

Baseline echocardiographic characteristics stratified by TR degree are displayed in Table 2. Left ventricular function was reduced across the spectrum of TR severity. As expected, patients with moderate or severe TR had more RV dysfunction than those with mild TR.

Clinical and echocardiographic characteristics associated with more severe FTR are presented in Table 3. In the multivariable model, age, pulmonary artery pressure and RA area were independent factors associated with TR severity with C-statistics of 0.878 (95% CI 0.836-0.920). In the final model adding RV dysfunction, it remained independently associated with significant TR (adjusted odds ratio, 2.93 [1.40–6.11], P=0.004 with C-statistics of 0.888 (95% CI 0.844-0.932). Although the presence of AF was a strong predictor of functional TR severity, it did not remain in the model adjusted by age, pulmonary artery pressure and RA area.

### **Impact of tricuspid regurgitation on clinical outcomes**

During mean follow-up of 4.1 years (median 3.4, IQR 1.0 to 6.6 years), 40 patients (6.2%) died being 35 cardiovascular and 5 non-cardiovascular deaths. In addition, 150 patients underwent surgery for mitral valve replacement in which 24 received concomitant tricuspid valve repair during the mitral valve surgery. Overall, 185 patients had adverse events whereas 29 patients were lost to follow-up and were excluded from this analysis.

The predictors of adverse outcome are shown in Table 4. After adjusting for age, symptoms, left ventricular ejection fraction, and net atrioventricular compliance (Cn), FTR degree compared with no or mild TR was associated with adverse outcome (hazard ratio [HR] 1.91 (95% CI 1.15-3.2) for moderate TR, and 2.30 (95% CI 1.28-4.13) for severe TR. Percutaneous mitral valvuloplasty performed at enrollment was associated with better event-free survival.

Event-free survival rates decreased with increasing severity of functional TR, with survival rate at 3-years follow-up of 91%, 72% and 62% in patients with no or mild, moderate and severe TR, respectively (Figure 2).

### **Predictors of tricuspid of regurgitation progression**

During the follow-up period, TR progression occurred in 83 patients (12.9%) of the evaluated patients with an overall incidence of progression rate of 3.7 events (95% CI 2.9-4.5) per 100 patient-years. Of these, 45 patients had progressed from none/mild to moderate TR and 18 had progressed from moderate to severe TR. Of the 28 patients with severe TR at baseline, 10 patients (1.6%) died and other 10 (1.6%) underwent tricuspid valve repair surgery concomitant with mitral valve replacement during follow-up.

The cumulative incidence of TR progression over 10 years was 34.3% (95% CI 25.8-41.9) when using the Kaplan-Meier model and was 24.8% (CI 19.5-30.5) when using the Fine-Gray model (Figure 3). Predictors of TR progression were assessed in two multivariable models and the results were compared controlling for atrial fibrillation, pulmonary artery pressure and RV dysfunction. The hazard ratios of each predictor comparing the Cox and the Fine-Gray models are shown in Figure 4.

In the Cox model, age (HR 1.708, 95% CI 1.343 2.172), NYHA functional class III/IV (HR 2.572, 95% CI 1.540 4.298), RA area (HR 1.521, 95% CI 1.101 2.102) and presence of RV dysfunction (HR 2.024, 95% CI 1.068 3.836) were independently predictive of TR progression. In the Fine-Gray model, the effect of all covariates on the hazard of TR progression was similar (Figure 4). By considering competing risk, the effect of RV dysfunction on TR progression risk was attenuated (HR 1.694; 95% CI 0.903 3.179).

### **DISCUSSION**

The present study investigated the risk factors for development, prognostic impact and predictors of progression of significant functional TR in a contemporary large sample size population with rheumatic mitral valve stenosis followed prospectively from a single institution. The key findings were that age, pulmonary artery pressure, RA area and RV dysfunction were independent factors associated with TR severity with C-statistics of 0.888 (95% CI 0.844-0.932). Either moderate or severe TR were associated with significant clinical outcomes, death and intervention, after adjustment for well-established prognostic variables. Considering death and mitral valve surgery as

competing risks, predictors of TR progression were age, NYHA functional class, and RA area. Therefore, we believe that this study provides important information regarding these three aspects of functional TR in the setting of rheumatic valve disease, that may contribute to clinical decisions for intervention.

### **Determinants of functional tricuspid regurgitation in RHD**

Significant functional TR represents a poor prognostic factor independent of RV function (18, 19, 28, 32). It is usually the consequence of left-sided cardiac diseases that induce RV dilatation and dysfunction, and also resulted from RA enlargement and consequent tricuspid annular dilatation, mainly in patients with rheumatic mitral stenosis (7, 12, 23). Our study confirms the association of aging, RA dilatation and RV remodeling with significant TR in this population. Despite AF is a known factor for severe TR, RA dimension and the presence of AF variables reflect the severity and duration of functional TR. After adjusting for other variables associated with significant functional TR, AD enlargement remains important in this association, as it probably reflects an early stage of hole atrial disease than AF, as LA enlarges very early in this disease.

Several studies demonstrated abnormalities of left ventricular (LV) systolic contractility with mitral stenosis, suggesting chronic rheumatic carditis (33-35). Some studies have proposed that decreased LV systolic contractility is caused by reduced LV filling, foreshortened chords preventing the expanding of the LV free wall or paradoxical motion of the septum caused by pressure overload. We previously demonstrated in patients with rheumatic mitral stenosis that valvuloplasty resulted in a significant improvement in LV end-diastolic volume, stroke volume and consequently increased in LV ejection fraction by 3D echocardiography. This indicated that acute increased in preload improved LV function (36). In our study, LV ejection fraction was decreased, but still in normal range, in those patients with severe TR compared to patients with mild or moderate TR, but this association did not remain in the model adjusted by age, pulmonary artery pressure and RA area.

### **Prognostic value of functional tricuspid regurgitation**

In our cohort of relatively young subjects, about a third experienced adverse effects, including death, within a 4-year period. This shows the impact of rheumatic disease in a working-age population and the presence of TR above mild doubled these outcomes.

The presence of significant TR is associated with an increase in morbidity and mortality (11, 32, 37-39). Nath et al in a large study encompassing more than 5200 patients described that mortality increased with increasing severity of TR with one-year survival of 63.9% 40. A meta-analysis of 32,601 patients with a mean follow-up of 3.2 years demonstrated that moderate and severe functional TR was associated with a two-fold increased mortality risk compared to no or mild functional TR (RR 1.95, 95%CI 1.75–2.17), independently of pulmonary pressure and RV failure<sup>41</sup>. We obtained similar association with adverse outcome for moderate and severe TR, with HR of 1.9 e 2.3, respectively.

Net atrioventricular compliance (Cn), which expresses the compliance of the atrium and ventricle is a strong predictor of cardiovascular death in patients with MS undergoing PMV<sup>(17)</sup>. In the current study, comparing the Cn between patients with or without an outcome, we confirmed that it was an independent predictor of adverse outcome.

### **Functional tricuspid regurgitation progression**

Few data are available regarding the risk factors for TR progression (42-44) . In a previous retrospective study using database of the echocardiography laboratory, progression rate was 18.8%, which is similar to our study. However, this study included a heterogeneous population with associated left-sided cardiac comorbidities that may influence TR progression<sup>42</sup>. On the other hand, we included only RHD population to prevent confounding factors that determine the individual predisposition to develop significant TR over time.

Atrial fibrillation has been reported to be an important risk factor for TR progression (45). This condition is usually associated with pulmonary hypertension or left atrial enlargement that reflects increased atrial pressure secondary to diastolic dysfunction. Therefore, progression of TR expresses severity of left heart disease. In our study, right atrial dilation was an independent factor to cause development of significant TR, and neither atrial fibrillation nor pulmonary artery pressure appear to have a role in predicting



progression of TR. Indeed, the CART analysis of previous study showed that a small number of patients with atrial fibrillation and normal pulmonary artery pressure remain at substantial risk for TR progression<sup>14</sup>.

A large retrospective study with 1000 patients found that event-free survival was worse in those patients who progressed more rapidly to severe TR and consequently had a high mortality rate with high prognostic impact independent of other predictor factors. Reduced tricuspid annulus plane systolic excursion and tricuspid annulus dilation were independently associated with development of significant TR<sup>46</sup>.

Previous studies of TR progression have generally assessed factors associated in a cross-sectional manner. On the other hand, our results demonstrate that, in addition to being based on a large cohort of patients, this is a prospective study evaluating patients with rheumatic mitral stenosis and estimating not only the rate of TR progression and its prognostic impact, but also the predictors involved in progression of TR, taking into account competing risks. Patients with mitral valve disease and significant TR usually are referred for surgery or even died before intervention that preclude the occurrence of TR progression. Therefore, our study accounts for competing risks to conduct an appropriated time-to-event analysis on incidence of TR progression in RHD patients.

### **Study limitations**

Despite providing relevant clinical and echocardiographic information on the impact of TR in patients with RHD, this study has some limitations. First, the measurement of the tricuspid annulus by 2D echocardiogram is not enough to assess the overall annulus remodeling that impact on TR progression. Changes in RV geometry cause displacement of the papillary muscles and result in leaflet tethering, which may have a significant impact on development of TR. Thus, in addition to the annulus measurement, it would also be necessary to measure the tenting area, tethering height, eccentricity and sphericity index<sup>47</sup>. Second, there is currently a new classification of the degree of tricuspid regurgitation into massive and torrential, which was not measured in our study<sup>48</sup>. The new classification has a prognostic impact in terms of mortality and hospitalization for heart failure and could have contributed to the identification of other parameters of TR progression.

## CONCLUSIONS

In patients with rheumatic mitral valve disease, functional significant TR was frequent and associated with age, pulmonary artery pressure, RA dimension, and RV dysfunction. Functional significant TR was predictor of adverse outcomes, independently of RV dysfunction and SPAP. TR may progress over time, predicted by age, functional class and RA area. By considering competing risk, the effect of RV dysfunction on TR progression risk was attenuated. Assessing of functional TR grade is essential in rheumatic mitral valve disease for risk stratification and decisions regarding tricuspid valve intervention.

**Table 1.** Baseline clinical characteristics of study population, stratified by tricuspid regurgitation severity

	No or mild TR (n=562)	Moderate TR (n=55)	Severe TR (n=28)	P Value
<b>Clinical data*</b>				
Age (years)	46.3 ± 12.1	52.9 ± 11.3	59.6 ± 11.7	<0.001
Female	476 (85)	46 (84)	25 (89)	0.779
Body surface area (m <sup>2</sup> )	1.70 ± 0.2	1.69 ± 0.2	1.62 ± 0.1	0.106
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	26.5 ± 5.5	27.3 ± 5.7	26.4 ± 5.5	0.626
NYHA class III-IV	197 (35)	22 (40)	17 (61)	0.022
Chest pain	242 (43)	18 (32)	4 (14)	0.003
Right-sided heart failure	112 (20)	18 (33)	18 (64)	<0.001
Atrial fibrillation	152 (27)	32 (58)	21 (75)	<0.001
Previous MV intervention †	167 (30)	20 (36)	15 (54)	0.024
Ischemic cerebrovascular events‡	107 (19)	11 (20)	6 (22)	0.903
Comorbidities				
Diabetes	15 (3)	3 (6)	1 (4)	0.303
Hypertension	140 (25)	15 (28)	12 (42)	0.132
Medications				
Diuretics	371 (66)	43 (78)	27 (96)	0.001
β-Blockers	416 (74)	49 (89)	21 (75)	0.031
ACE inhibitors	96 (17)	10 (17)	9 (36)	0.046
Angiotensin receptor blockers	57 (10)	8 (15)	4 (15)	0.440
Penicillin benzathine use	136 (24)	12 (22)	4 (14)	0.459
Anticoagulation therapy	202 (36)	31 (57)	19 (68)	<0.001
Heart rate (bpm)	69.2 ± 12.7	72.7 ± 15.9	73.4 ± 21.5	0.065
Systolic blood pressure (mmHg)	116.5 ± 17.2	118.9 ± 14.7	117.2 ± 16.3	0.605
Diastolic blood pressure (mmHg)	75.1 ± 11.2	75.6 ± 9.5	75.4 ± 11.8	0.927

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

† Surgical commissurotomy or percutaneous valvuloplasty. Twenty-one patients underwent both procedures.

‡ Stroke or transient ischemic attack at baseline.

**Table 2:** Baseline echocardiographic characteristics of study population, stratified by tricuspid regurgitation severity

<b>Echocardiographic data</b>		No or mild TR (n=562)	Moderate TR (n=55)	Severe TR (n=28)	P Value
LVDd (mm)		48.6 ± 6.0	48.6 ± 6.3	43.0 ± 6.1	<0.001
LVSd (mm)		31.8 ± 5.1	32.0 ± 7.2	29.5 ± 6.2	0.088
LVEF (%)		62.8 ± 7.5	59.8 ± 8.7	57.0 ± 8.7	<0.001
LA dimension (mm)		49.5 ± 7.1	53.2 ± 8.1	53.6 ± 6.2	<0.001
LAV index (mL/m <sup>2</sup> )		60.2 ± 25.2	68.2 ± 31.4	66.7 ± 26.8	0.053
Peak gradient (mmHg)		17.9 ± 6.9	19.5 ± 7.3	16.7 ± 9.5	0.193
Mean gradient (mmHg)		9.8 ± 4.8	10.7 ± 4.9	8.7 ± 5.5	0.215
Mitral valve area (cm <sup>2</sup> )*		1.2 ± 0.4	1.1 ± 0.3	0.99 ± 0.4	0.017
Leaflets displacement (mm)		14.8 ± 2.7	13.8 ± 3.0	12.8 ± 2.9	0.001
C <sub>n</sub> (mL/mmHg)		5.2 ± 1.9	4.5 ± 1.6	5.1 ± 1.6	0.031
Mitral regurgitation	Absent	71 (13)	6 (11)	1 (4)	0.028
	Mild	447 (80)	40 (73)	26 (93)	
	Moderate	42 (8)	7 (13)	1 (4)	
	Severe	2 (0.4)	2 (4)	0	
<b>RV function parameters</b>					
RV basal diameter (mm)		38.2 ± 5.2	43.3 ± 6.8	52.3 ± 10.4	<0.001
Impaired RV contractility†		118 (21)	31 (57)	25 (89)	<0.001
Systolic annular velocity (cm/s)‡		10.6 ± 2.1	9.8 ± 2.5	8.4 ± 1.8	<0.001
Tricuspid annular diameter (mm)		31.9 ± 6.1	37.8 ± 5.4	44.8 ± 9.8	<0.001
Tricuspid annular index (mm/m <sup>2</sup> )		18.6 ± 3.5	22.2 ± 4.1	27.6 ± 5.0	<0.001
Tricuspid annular motion (mm)		18.2 ± 4.2	15.7 ± 3.1	14.6 ± 3.7	<0.001
RV end-diastolic area (cm <sup>2</sup> )		17.2 ± 3.8	19.7 ± 5.7	27.9 ± 12.0	<0.001
RV end-systolic area (cm <sup>2</sup> )		9.1 ± 3.0	11.7 ± 5.5	16.0 ± 7.6	<0.001
RV fractional area change (%)		47.5 ± 10.1	42.6 ± 13.4	43.7 ± 8.6	0.004
RV myocardial performance index		0.34 ± 0.17	0.42 ± 0.20	0.35 ± 0.12	0.014
RA area (cm <sup>2</sup> )		16.0 ± 4.8	21.6 ± 5.9	31.1 ± 13.2	<0.001
SPAP (mmHg)		41.7 ± 15.5	56.4 ± 24.1	43.4 ± 15.5	<0.001
Estimated RA pressure (mmHg)		4.5 ± 3.7	6.8 ± 4.6	13.6 ± 3.1	<0.001

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

\* Mitral valve area by planimetry

† RV contractility was assessed qualitatively by multiple views.

‡ Peak systolic velocity at the tricuspid annulus

$C_n$  = net atrioventricular compliance; 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

**Table 3:** Clinical and echocardiographic characteristics associated with more severe tricuspid regurgitation in patients with RHD.

At baseline	Unadjusted		Multivariable adjustment for age, female sex, atrial fibrillation, SPAP, LVEF, and RA area		Multivariable adjustment for age, female sex, atrial fibrillation, SPAP, LVEF, RA area, and RV dysfunction*	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Age, years	1.062 (1.041-1.084)	<0.001	1.049 (1.017-1.081)	0.002	1.061 (1.029-1.094)	<0.001
Female sex	1.069 (0.556-2.055)	0.841	1.706 (0.701 - 4.151)	0.239	1.986 (0.795 - 4.964)	0.142
Atrial fibrillation	4.755 (2.925-7.728)	<0.001	1.650 (0.717-3.797)	0.239	1.042 (0.425-2.552)	0.929
SPAP (mmHg)	1.029 (1.017-1.042)	<0.001	1.051 (1.030-1.071)	<0.001	1.041 (1.021-1.061)	<0.001
LVEF (%)	0.943 (0.918-0.969)	<0.001	0.995 (0.995-1.0376)	0.796	1.008 (0.965-1.053)	0.728
RA area (cm <sup>2</sup> )	1.238 (1.173-1.308)	<0.001	1.196 (1.117-1.281)	<0.001	1.188 (1.115-1.265)	<0.001
RV dysfunction*	7.793 (4.683-12.967)	<0.001			2.927 (1.401 - 6.115)	0.004

\* RV function was assessed using a combination of parameters and categorized in RV dysfunction or normal RV function.

Model without RV dysfunction - C-statistic of 0.878 (95% CI 0.836-0.920)

Model with RV dysfunction - C-statistic of 0.888 (95% CI 0.844-0.932)

**Table 4:** Univariable and multivariable Cox proportional hazard models assessing the impact of TR severity on adverse outcomes.

At baseline	No events* (n=426)	Cardiovascular events (n=185)	Unadjusted		Multivariable adjustment for age, NYHA class, AF, LVEF, SPAP, RV dysfunction, C <sub>n</sub> , and PMV intervention		Multivariable adjustment for age, NYHA class, AF, LVEF, SPAP, RV dysfunction, C <sub>n</sub> , PMV intervention, and TR degree	
			HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
Age, years	45.3 ± 11.8	52.5 ± 12.0	1.045 (1.033-1.058)	<0.001	1.037 (1.022-1.051)	<0.001	1.031 (1.015-1.046)	<0.001
NYHA III-IV	140 (33)	85 (46)	1.959 (1.461-2.628)	<0.001	2.174 (1.529-3.092)	<0.001	2.102 (1.479-2.987)	<0.001
AF	115 (27)	80 (43)	1.983 (1.474-2.666)	<0.001	...	...	...	...
LVEF (%)	62.8 ± 7.3	60.8 ± 8.5	0.971 (0.955-0.988)	0.001	0.969 (0.949-0.989)	0.002	0.973 (0.953-0.993)	0.010
SPAP (mmHg)	42.2 ± 16.8	45.7 ± 18.0	1.010 (1.002-1.018)	0.010	1.010 (0.998-1.021)	0.095	...	...
RV dysfunction	102 (24)	70 (38)	1.837 (1.357-2.485)	<0.001	...	...	...	...
C <sub>n</sub> (mL/mmHg)	5.3 ± 1.9	4.8 ± 1.7	0.869 (0.789-0.957)	0.004	0.880 (0.780-0.993)	0.038	0.850 (0.766-0.944)	0.002
PMV†	270 (63)	93 (50)	0.576 (0.431-0.769)	<0.001	0.438 (0.302-0.634)	<0.001	0.441 (0.305-0.637)	<0.001
TR degrees								
No or mild TR	391 (92)	141 (76)	Reference		Reference		Reference	
Moderate TR	27 (6)	24 (13)	2.132 (1.382-3.290)	0.001			1.908 (1.149-3.168)	0.013
Severe TR	8 (2)	20 (11)	3.650 (2.283-5.834)	<0.001			2.298 (1.279-4.132)	0.005

\*Five patients (0.8%) died from non-cardiac causes and in 29 patients (4.5%) follow-up data was not obtained.

† Percutaneous mitral valvuloplasty (PMV) short-term after enrollment (median of 2.3 months)

#### Abbreviations

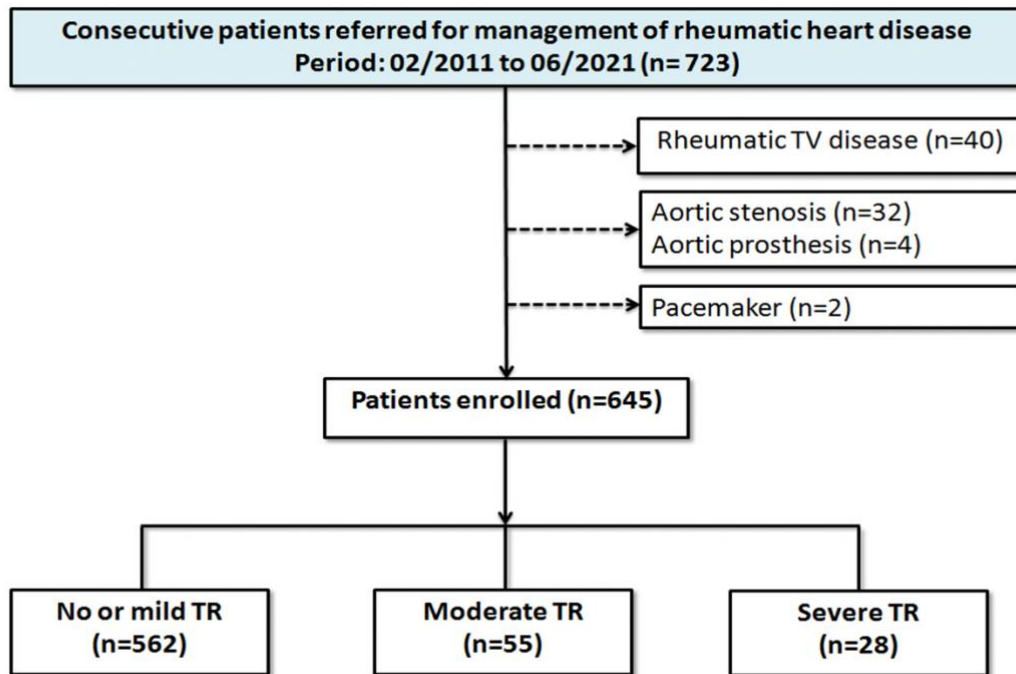
AF = Atrial fibrillation

**Table 5:** Multivariable regression models assessing risk factors for TR progression in patients with RHD

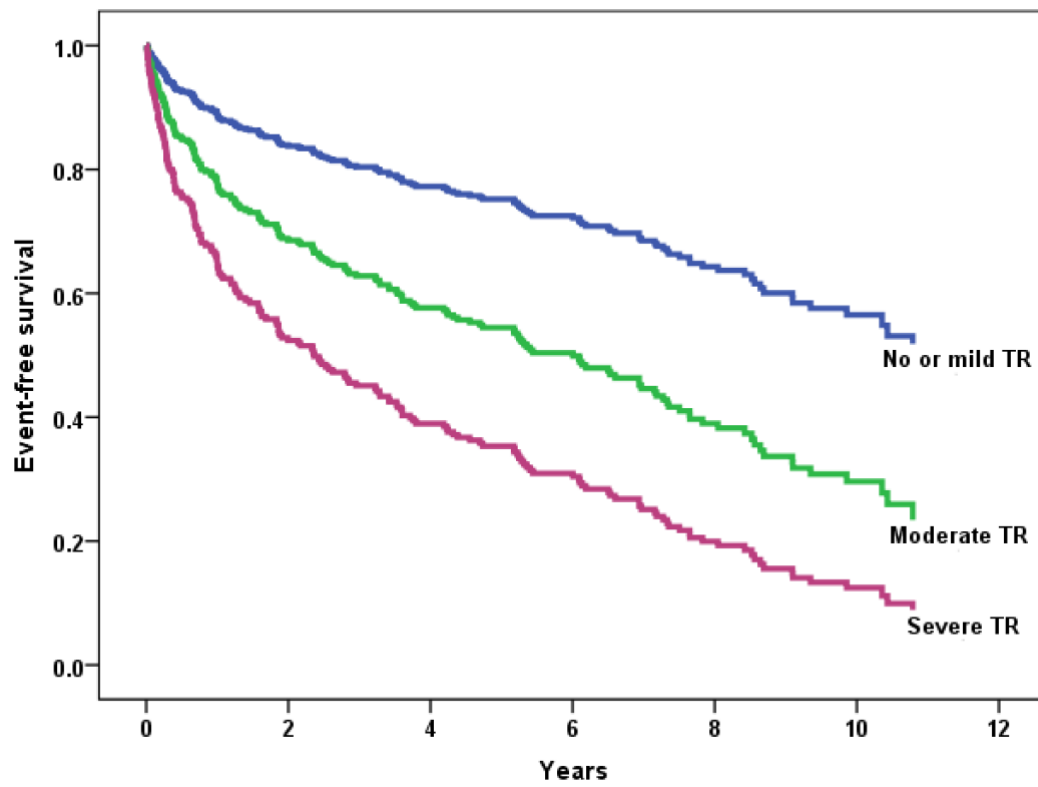
Variables	Cox Regression Model			Fine-Gray Model*		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
Age (years)	1.708	1.343 2.172	<0.001	1.417	1.108 1.813	0.006
NYHA functional class III/IV	2.572	1.540 4.298	<0.001	1.894	1.165 3.079	0.010
Atrial fibrillation	1.215	0.633 2.330	0.558	1.014	0.530 1.940	0.970
SPAP (mmHg)	1.044	0.900 1.210	0.572	1.003	0.874 1.151	0.970
PMV	1.322	0.744 2.347	0.341	1.758	1.007 3.072	0.047
RA area (cm <sup>2</sup> )	1.521	1.101 2.102	0.011	1.662	1.290 2.141	<0.001
RV systolic annular velocity (cm/s)	0.930	0.808 1.070	0.309	0.899	0.773 1.046	0.170
RV dysfunction	2.024	1.068 3.836	0.031	1.694	0.903 3.179	0.100

\* Fine-Gray model dealing with deaths and surgery alternatively as competing risks

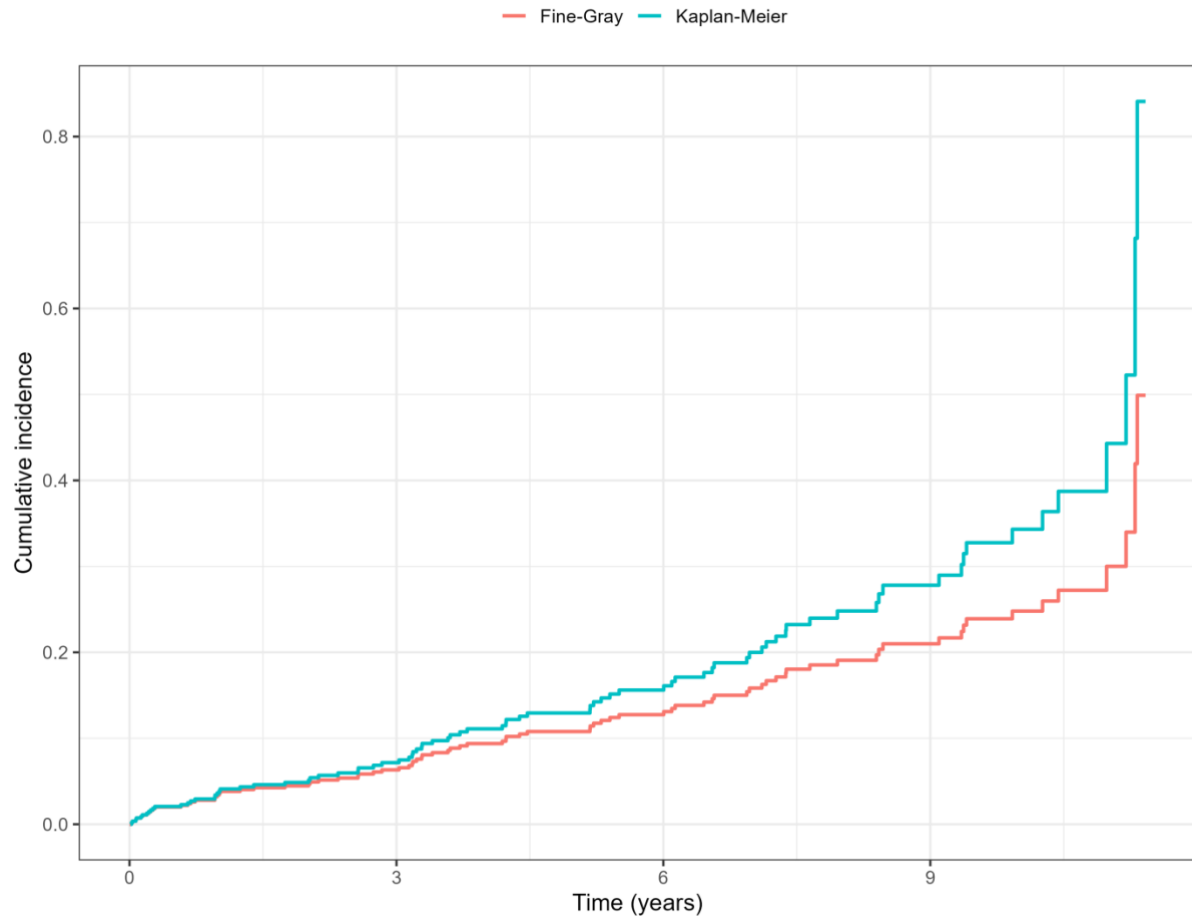




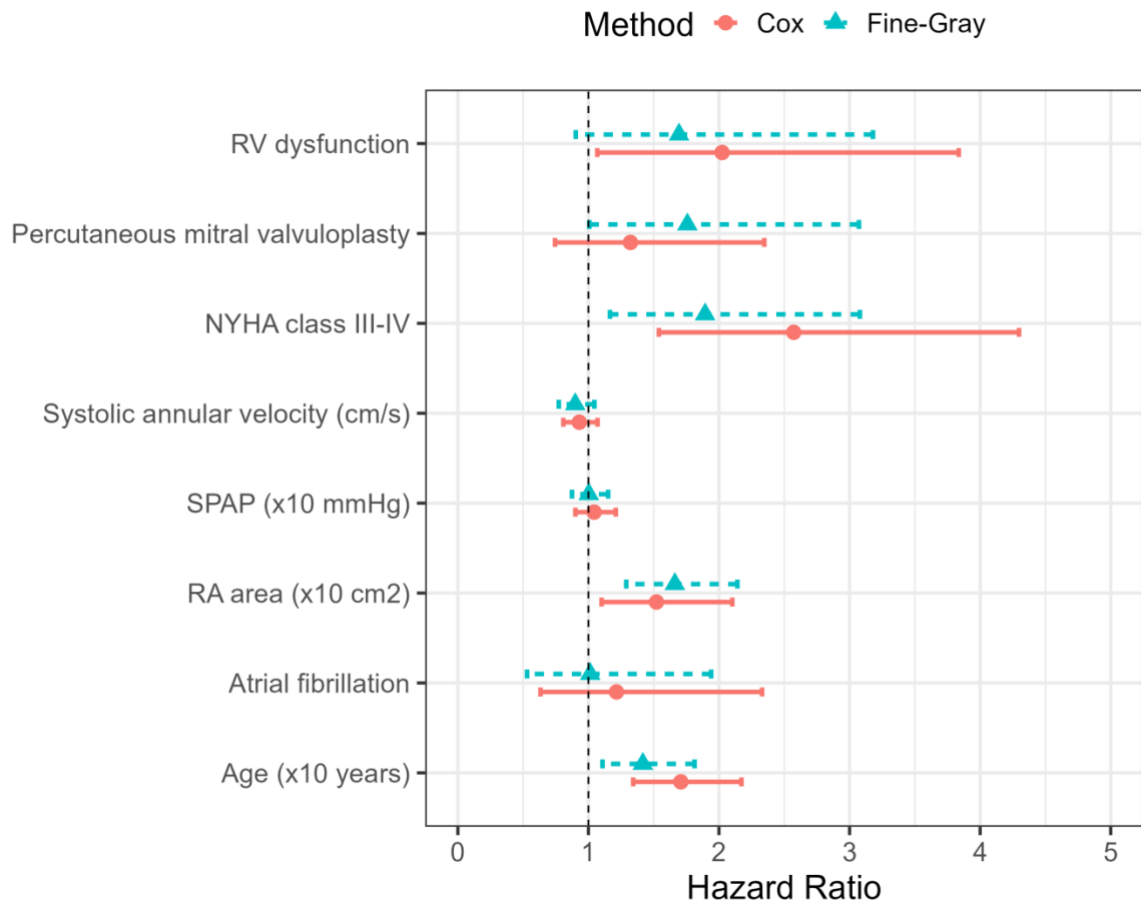
**Figure 1:** Flowchart of the studied population



**Figure 2:** Event-free survival rate according to TR degree.



**Figure 3:** The cumulative incidence of TR progression over 10 years by the Cox model and the Fine-Gray model



**Figure 4:** Multivariable predictive models for TR progression in patients with rheumatic heart disease. Cox proportional hazards model considering TR progression as the primary event and the Fine-Gray model analyzing surgery and death as a competing event.

## References

1. Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, Karthikeyan G, Beaton A, Bukhman G, Forouzanfar MH, Longenecker CT, Mayosi BM, Mensah GA, Nascimento BR, Ribeiro ALP, Sable CA, Steer AC, Naghavi M, Mokdad AH, Murray CJL, Vos T, Carapetis JR, Roth GA. Global, regional, and national burden of rheumatic heart disease, 1990-2015. *The New England journal of medicine*. 2017;377:713-722
2. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC, Beaton AZ, Benjamin EJ, Benziger CP. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: Update from the gbd 2019 study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76:2982-3021
3. Remenyi B, ElGuindy A, Smith Jr SC, Yacoub M, Holmes Jr DR. Valvular aspects of rheumatic heart disease. *The Lancet*. 2016;387:1335-1346
4. Passos LS, Nunes MCP, Aikawa E. Rheumatic heart valve disease pathophysiology and underlying mechanisms. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;7:411
5. Passos LS, Nunes MCP, Zilla P, Yacoub MH, Aikawa E. Raising awareness for rheumatic mitral valve disease. *Global Cardiology Science & Practice*. 2020;2020
6. Sultan F, Moustafa SE, Tajik J, Warsame T, Emani U, Alharthi M, Mookadam F. Rheumatic tricuspid valve disease: An evidence-based systematic overview. *The Journal of heart valve disease*. 2010;19:374-382
7. Gerçek M, Rudolph V. Secondary tricuspid regurgitation: Pathophysiology, incidence and prognosis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8
8. Taramasso M, Gavazzoni M, Pozzoli A, Dreyfus GD, Bolling SF, George I, Kapos I, Tanner FC, Zuber M, Maisano F. Tricuspid regurgitation: Predicting the need for intervention, procedural success, and recurrence of disease. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12:605-621
9. Braunwald NS, ROSS JR J, Morrow AG. Conservative management of tricuspid regurgitation in patients undergoing mitral valve replacement. *Circulation*. 1967;35:I-63-I-69
10. Matsunaga A, Duran CM. Progression of tricuspid regurgitation after repaired functional ischemic mitral regurgitation. *Circulation*. 2005;112:I453-457
11. Dreyfus GD, Martin RP, Chan KM, Dulguerov F, Alexandrescu C. Functional tricuspid regurgitation: A need to revise our understanding. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65:2331-2336
12. Badano LP, Hahn R, Rodriguez-Zanella H, Araiza Garaygordobil D, Ochoa-Jimenez RC, Muraru D. Morphological assessment of the tricuspid apparatus and grading regurgitation severity in patients with functional tricuspid regurgitation: Thinking outside the box. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2019;12:652-664
13. Kelly BJ, Luxford JMH, Butler CG, Huang C-C, Wilusz K, Ejiofor JI, Rawn JD, Fox JA, Shernan SK, Muehlschlegel JD. Severity of tricuspid regurgitation is associated with long-term mortality. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2018;155:1032-1038. e1032
14. Hung J, Koelling T, Semigran MJ, Dec GW, Levine RA, Di Salvo TG. Usefulness of echocardiographic determined tricuspid regurgitation in predicting event-free survival in severe heart failure secondary to idiopathic-dilated cardiomyopathy or to ischemic cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*. 1998;82:1301-1303, A1310

15. Members WC, Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin III JP, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M. 2020 acc/aha guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the american college of cardiology/american heart association joint committee on clinical practice guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77:e25-e197
16. Sagie A, Schwammenthal E, Newell JB, Harrell L, Joziatis TB, Weyman AE, Levine RA, Palacios IF. Significant tricuspid regurgitation is a marker for adverse outcome in patients undergoing percutaneous balloon mitral valvuloplasty. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994;24:696-702
17. Nunes MCP, Tan TC, Elmariah S, Lodi-Junqueira L, Nascimento BR, do Lago R, Padilha da Silva JL, Reis RCP, Zeng X, Palacios IF, Hung J, Levine RA. Net atrioventricular compliance is an independent predictor of cardiovascular death in mitral stenosis. *Heart*. 2017;103:1891-1898
18. Lee S-P, Kim H-K, Kim K-H, Kim J-H, Park HE, Kim Y-J, Cho G-Y, Sohn D-W. Prevalence of significant tricuspid regurgitation in patients with successful percutaneous mitral valvuloplasty for mitral stenosis: Results from 12 years' follow-up of one centre prospective registry. *Heart*. 2013;99:91-97
19. Song H, Kang DH, Kim JH, Park KM, Song JM, Choi KJ, Hong MK, Chung CH, Song JK, Lee JW, Park SW, Park SJ. Percutaneous mitral valvuloplasty versus surgical treatment in mitral stenosis with severe tricuspid regurgitation. *Circulation*. 2007;116:1246-250
20. Sagie A, Schwammenthal E, Palacios IF, King ME, Leavitt M, Freitas N, Weyman AE, Levine RA. Significant tricuspid regurgitation does not resolve after percutaneous balloon mitral valvotomy. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1994;108:727-735
21. Benfari G, Antoine C, Miller WL, Thapa P, Topilsky Y, Rossi A, Michelena HI, Pislaru S, Enriquez-Sarano M. Excess mortality associated with functional tricuspid regurgitation complicating heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation*. 2019;140:196-206
22. Austin PC, Fine JP. Practical recommendations for reporting fine-g ray model analyses for competing risk data. *Statistics in medicine*. 2017;36:4391-4400
23. Di Mauro M, Bezante GP, Di Baldassarre A, Clemente D, Cardinali A, Acitelli A, Salerni S, Penco M, Calafiore AM, Gallina S. Functional tricuspid regurgitation: An underestimated issue. *International journal of cardiology*. 2013;168:707-715
24. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the american society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2015;28:1-39 e14
25. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Hahn RT, Han Y, Hung J, Lang RM, Little SH, Shah DJ, Shernan S, Thavendiranathan P, Thomas JD, Weissman NJ. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: A report from the american society of echocardiography developed in collaboration with the society for cardiovascular magnetic resonance. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2017;30:303-371
26. Nunes MC, Tan TC, Elmariah S, do Lago R, Margey R, Cruz-Gonzalez I, Zheng H, Handschumacher MD, Inglessis I, Palacios IF, Weyman AE, Hung J. The echo score revisited: Impact of incorporating commissural morphology and leaflet displacement to the prediction of outcome for patients undergoing percutaneous mitral valvuloplasty. *Circulation*. 2014;129:886-895

27. Schwammenthal E, Vered Z, Agranat O, Kaplinsky E, Rabinowitz B, Feinberg MS. Impact of atrioventricular compliance on pulmonary artery pressure in mitral stenosis: An exercise echocardiographic study. *Circulation*. 2000;102:2378-2384
28. Nunes MC, Hung J, Barbosa MM, Esteves WA, Carvalho VT, Lodi-Junqueira L, Fonseca Neto CP, Tan TC, Levine RA. Impact of net atrioventricular compliance on clinical outcome in mitral stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:1001-1008
29. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Hahn RT, Han Y, Hung J, Lang RM. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: A report from the american society of echocardiography developed in collaboration with the society for cardiovascular magnetic resonance. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2017;30:303-371
30. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the american society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2015;16:233-270
31. Zhang Z. Survival analysis in the presence of competing risks. *Annals of translational medicine*. 2017;5
32. Ro SK, Kim JB, Jung SH, Choo SJ, Chung CH, Lee JW. Mild-to-moderate functional tricuspid regurgitation in patients undergoing mitral valve surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2013;146:1092-1097
33. Silbiger JJ. Advances in rheumatic mitral stenosis: Echocardiographic, pathophysiologic, and hemodynamic considerations. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2021;34:709-722. e701
34. Gash AK, Carabello BA, Cepin D, Spann JF. Left ventricular ejection performance and systolic muscle function in patients with mitral stenosis. *Circulation*. 1983;67:148-154
35. Klein AJ, Carroll JD. Left ventricular dysfunction and mitral stenosis. *Heart failure clinics*. 2006;2:443-452
36. Esteves WAM, Lodi-Junqueira L, Soares JR, Sant'Anna Athayde GR, Goebel GA, Carvalho LA, Zeng X, Hung J, Tan TC, Nunes MCP. Impact of percutaneous mitral valvuloplasty on left ventricular function in patients with mitral stenosis assessed by 3d echocardiography. *International journal of cardiology*. 2017;248:280-285
37. Ruel M, Rubens FD, Masters RG, Pipe AL, Bédard P, Mesana TG. Late incidence and predictors of persistent or recurrent heart failure in patients with mitral prosthetic valves. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2004;128:278-283
38. Shiran A, Sagie A. Tricuspid regurgitation in mitral valve disease: Incidence, prognostic implications, mechanism, and management. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53:401-408
39. Prapan N, Ratanasit N, Karaketklang K. Significant functional tricuspid regurgitation portends poor outcomes in patients with atrial fibrillation and preserved left ventricular ejection fraction. *BMC cardiovascular disorders*. 2020;20:1-8
40. Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43:405-409
41. Taramasso M, Gavazzoni M, Maisano F. Is tricuspid regurgitation a prognostic interventional target or is it just an indicator of worst prognosis in heart failure patients? *European heart journal*. 2019;40:485-487
42. Mutlak D, Khalil J, Lessick J, Kehat I, Agmon Y, Aronson D. Risk factors for the development of functional tricuspid regurgitation and their population-attributable fractions. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020;13:1643-1651

43. Song H, Kim M-J, Chung CH, Choo SJ, Song MG, Song J-M, Kang D-H, Lee JW, Song J-K. Factors associated with development of late significant tricuspid regurgitation after successful left-sided valve surgery. *Heart*. 2009;95:931-936
44. Shiran A, Najjar R, Adawi S, Aronson D. Risk factors for progression of functional tricuspid regurgitation. *The American journal of cardiology*. 2014;113:995-1000
45. Kabukçu M, Arslantas E, Ates I, Demircioglu F, Ersel F. Clinical, echocardiographic, and hemodynamic characteristics of rheumatic mitral valve stenosis and atrial fibrillation. *Angiology*. 2005;56:159-163
46. Prihadi EA, van der Bijl P, GURSOY E, Abou R, Mara Vollema E, Hahn RT, Stone GW, Leon MB, Ajmone Marsan N, Delgado V. Development of significant tricuspid regurgitation over time and prognostic implications: New insights into natural history. *European heart journal*. 2018;39:3574-3581
47. Fukuda S, Song J-M, Gillinov AM, McCarthy PM, Daimon M, Kongsarepong V, Thomas JD, Shiota T. Tricuspid valve tethering predicts residual tricuspid regurgitation after tricuspid annuloplasty. *Circulation*. 2005;111:975-979
48. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F. Esc/eacts guidelines for the management of valvular heart disease. Esc/eacts scientific document group; esc national cardiac societies. *Eur. Heart J*. 2022;43:561-632



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Karthikeyan G, Guilherme L. Acute rheumatic fever. *The Lancet*. 2018 Jul;392(10142):161–74.
2. Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, Karthikeyan G, Beaton A, Bukhman G, et al. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990–2015. *New England Journal of Medicine*. 2017 Aug 24;377(8):713–22.
3. Zühlke L, Karthikeyan G, Engel ME, Rangarajan S, Mackie P, Cupido-Katya Mauff B, et al. Clinical Outcomes in 3343 Children and Adults With Rheumatic Heart Disease From 14 Low- and Middle-Income Countries. *Circulation*. 2016 Nov 8;134(19):1456–66.
4. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982–3021.
5. Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *The Lancet*. 2012 Mar;379(9819):953–64.
6. Oliveira SG, Marossi LM, Spaziani AO, Frota RS, Gomes Filho LS, Monteiro STF, et al. Epidemiologia da doença reumática crônica cardíaca no Brasil nos anos de 2014 a 2018. *Brazilian Journal of Health Review*. 2020;3(1):857–72.
7. Tarasoutchi F, Montera M, Grinberg M, Barbosa M, Piñeiro D, Sánchez C, et al. Diretriz Brasileira de Valvopatias - SBC 2011/ I Diretriz Interamericana de Valvopatias - SIAC 2011. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(5):01–67.
8. Beaton A, Okello E, Engelman D, Grobler A, Scheel A, DeWyer A, et al. Determining the impact of Benzathine penicillin G prophylaxis in children with latent rheumatic heart disease (GOAL trial): Study protocol for a randomized controlled trial. *Am Heart J*. 2019 Sep;215:95–105.
9. Pato MF, Gelape CL, Cassiano TJ, Carvalho A, Cintra PR, Passaglia LG, et al. Determinants of prolonged length of hospital stay after cardiac surgery: impact of rheumatic heart disease. *Medical Express*. 2015;2(3):1–8.
10. Carapetis JR, Beaton A, Cunningham MW, Guilherme L, Karthikeyan G, Mayosi BM, et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Dec 22;2(1):15084.
11. Jung B, Baron G, Tornos P, Gohlke-Bärwolf C, Butchart EG, Vahanian A. Valvular Heart Disease in the Community: A European Experience. *Curr Probl Cardiol*. 2007 Nov;32(11):609–61.
12. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22).
13. Nunes MCP, Nascimento BR, Lodi-Junqueira L, Tan TC, Athayde GRS, Hung J. Update on percutaneous mitral commissurotomy. *Heart*. 2016;102(7):500–7.
14. Sagie A, Freitas N, Padial LR, Leavitt M, Morris E, Weyman AE, et al. Doppler echocardiographic assessment of long-term progression of mitral stenosis in 103 patients: Valve area and right heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(2):472–9.
15. Nunes MCP, Hung J, Barbosa MM, Esteves WA, Carvalho VT, Lodi-Junqueira L, et al. Impact of net atrioventricular compliance on clinical outcome in mitral stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(6):1001–8.

16. 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.
17. Lee SP, Kim HK, Kim KH, Kim JH, Park HE, Kim YJ, et al. Prevalence of significant tricuspid regurgitation in patients with successful percutaneous mitral valvuloplasty for mitral stenosis: Results from 12 years' follow-up of one centre prospective registry. *Heart*. 2013;99(2):91–7.
18. Navia JL, Elgharably H, Javadikasgari H, Ibrahim A, Koprivanac M, Lowry AM, et al. Tricuspid Regurgitation Associated With Ischemic Mitral Regurgitation: Characterization, Evolution After Mitral Surgery, and Value of Tricuspid Repair. *Ann Thorac Surg*. 2017 Aug;104(2):501–9.
19. Muraru D, Surkova E, Badano LP. Revisit of Functional Tricuspid Regurgitation; Current Trends in the Diagnosis and Management. *Korean Circ J*. 2016;46(4):443.
20. Arsalan M, Walther T, Smith RL, Grayburn PA. Tricuspid regurgitation diagnosis and treatment. *Eur Heart J*. 2015 Sep 10;ehv487.
21. Kwak JJ, Kim YJ, Kim MK, Kim HK, Park JS, Kim KH, et al. Development of tricuspid regurgitation late after left-sided valve surgery: A single-center experience with long-term echocardiographic examinations. *Am Heart J*. 2008 Apr;155(4):732–7.
22. Zhang-Qiang Chen, Lang Hong, Hong Wang, Lin-Xiang Lu, Qiu-Lin Yin, Heng-Li Lai, Hua-Tai Li XW. Application of Percutaneous Balloon Mitral Valvuloplasty in Patients of Rheumatic Heart Disease Mitral Stenosis Combined with Tricuspid Regurgitation. *Chin Med J (Engl)*. 2015;126(11):1479–82.
23. Di Mauro M, Bezante GP, Di Baldassarre A, Clemente D, Cardinali A, Acitelli A, et al. Review: Functional tricuspid regurgitation: An underestimated issue. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):707–15.
24. de Dassel JL, Ralph AP, Carapetis JR. Controlling acute rheumatic fever and rheumatic heart disease in developing countries. *Curr Opin Pediatr*. 2015 Feb;27(1):116–23.
25. Maurice J. Rheumatic heart disease back in the limelight. *The Lancet*. 2013 Sep;382(9898):1085–6.
26. Zühlke L, Engel ME, Karthikeyan G, Rangarajan S, Mackie P, Cupido B, et al. Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). *Eur Heart J*. 2015 May 7;36(18):1115–22.
27. Sliwa K, Carrington M, Mayosi BM, Zigiriadis E, Mvungi R, Stewart S. Incidence and characteristics of newly diagnosed rheumatic heart disease in Urban African adults: insights from the Heart of Soweto Study. *Eur Heart J*. 2010 Mar 2;31(6):719–27.
28. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Dec;76(25):2982–3021.
29. Ribeiro GS, Tartof SY, Oliveira DWS, Guedes ACS, Reis MG, Riley LW, et al. Surgery for Valvular Heart Disease: A Population-Based Study in a Brazilian Urban Center. *PLoS One*. 2012 May 29;7(5):e37855.
30. Saraiva LR. Aspectos atuais da doença reumática / Current aspects of the rheumatic fever. *Rev Soc Bras Clín Méd*. 2014;12(1):76–83.

31. Figueiredo ET de, Azevedo L, Rezende ML, Alves CG. Rheumatic Fever: A Disease without Color. *Arq. Bras. Cardiol.* 2019;113(3):345-54. <https://doi.org/10.5935/abc.20190141>
32. Nascimento BR, Sable C, Nunes MCP, Diamantino AC, Oliveira KKB, Oliveira CM, et al. Comparison between different strategies of rheumatic heart disease echocardiographic screening in Brazil: Data from the PROVAR (Rheumatic Valve Disease Screening Program) study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(4):1–12.
33. Wunderlich NC, Dalvi B, Ho SY, Kùx H, Siegel RJ. Rheumatic Mitral Valve Stenosis: Diagnosis and Treatment Options. *Curr Cardiol Rep.* 2019 Mar 28;21(3):14.
34. Vahanian A, Cormier B, Iung B. Percutaneous transvenous mitral commissurotomy using the Inoue balloon: International experience. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1994;(SUPPL.2):8–15.
35. Dreyfus J, Cimadevilla C, Nguyen V, Brochet E, Lepage L, Himbert D, et al. Feasibility of percutaneous mitral commissurotomy in patients with commissural mitral valve calcification. *Eur Heart J.* 2014 Jun 2;35(24):1617–23.
36. Meneguz-Moreno RA, Costa JR, Gomes NL, Braga SLN, Ramos AIO, Meneghelo Z, et al. Very Long Term Follow-Up After Percutaneous Balloon Mitral Valvuloplasty. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018 Oct;11(19):1945–52.
37. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2017 Apr;30(4):303–71.
38. Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM, Block PC, Palacios IF. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. *Heart.* 1988 Oct 1;60(4):299–308.
39. Nunes MCP, Tan TC, Elmariah S, do Lago R, Margey R, Cruz-Gonzalez I, et al. The Echo Score Revisited. *Circulation.* 2014 Feb 25;129(8):886–95.
40. Bouleti C, Iung B, Laouénan C, Himbert D, Brochet E, Messika-Zeitoun D, et al. Late Results of Percutaneous Mitral Commissurotomy up to 20 Years. *Circulation.* 2012 May;125(17):2119–27.
41. Sagie A, Schwammenthal E, Palacios IF, King ME, Leavitt M, Freitas N, et al. Significant tricuspid regurgitation does not resolve after percutaneous balloon mitral valvotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994 Oct;108(4):727–35.
42. Valocik G, Kamp O, Visser CA. Three-dimensional echocardiography in mitral valve disease. *European Journal of Echocardiography.* 2005;6(6):443–54.
43. Nunes MCP, Levine RA, Braulio R, Pascoal-Xavier MA, Elmariah S, Gomes NFA, et al. Mitral Regurgitation After Percutaneous Mitral Valvuloplasty. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020 Dec;13(12):2513–26.
44. Song H, Kang DH, Kim JH, Park KM, Song JM, Choi KJ, et al. Percutaneous Mitral Valvuloplasty Versus Surgical Treatment in Mitral Stenosis With Severe Tricuspid Regurgitation. *Circulation.* 2007 Sep 11;116(11\_supplement).
45. Athayde GRS, 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 Jan 1;93(1):156–63.
46. Sagie A, Schwammenthal E, Newell JB, Harrell L, Joziatis TB, Weyman AE, et al. Significant tricuspid regurgitation is a marker for adverse outcome in patients

- undergoing percutaneous balloon mitral valvuloplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1994 Sep;24(3):696–702.
47. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and . *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(7):685–713.
  48. Kret M, Arora R. Pathophysiological Basis of Right Ventricular Remodeling. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2007 Mar 29;12(1):5–14.
  49. Bleeker GB. Acquired right ventricular dysfunction. *Heart*. 2006 Apr 1;92(suppl\_1):i14–8.
  50. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010 Jul;23(7):685–713.
  51. Bleeker GB. Acquired right ventricular dysfunction. *Heart*. 2006 Apr 1;92(suppl\_1):i14–8.
  52. Nahrendorf M, Hu K, Fraccarollo D, Hiller KH, Haase A, Bauer WR, et al. Time course of right ventricular remodeling in rats with experimental myocardial infarction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2003 Jan 1;284(1):H241–8.
  53. Dreyfus GD, Martin RP, Chan KMJ, Dulguerov F, Alexandrescu C. Functional Tricuspid Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jun;65(21):2331–6.
  54. Nemoto N, Lesser JR, Pedersen WR, Sorajja P, Spinner E, Garberich RF, et al. Pathogenic structural heart changes in early tricuspid regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 Aug;150(2):323–30.
  55. Ropcke DM, Ilkjær C, Skov SN, Tjørnild MJ, Vibaek A, Jensen H, et al. Regional Changes in Leaflet Coaptation Dynamics After Total Tricuspid Reconstruction. *Ann Thorac Surg*. 2017 Aug;104(2):599–605.
  56. Park YH, Song JM, Lee EY, Kim YJ, Kang DH, Song JK. Geometric and hemodynamic determinants of functional tricuspid regurgitation: A real-time three-dimensional echocardiography study. *Int J Cardiol*. 2008 Feb;124(2):160–5.
  57. Badano LP, Muraru D, Enriquez-Sarano M. Assessment of functional tricuspid regurgitation. *Eur Heart J*. 2013 Jul 1;34(25):1875–85.
  58. Tornos Mas P, Rodríguez-Palomares JF, Antunes MJ. Secondary tricuspid valve regurgitation: a forgotten entity. *Heart*. 2015 Nov 15;101(22):1840–8.
  59. Fukuda S, Gillinov AM, McCarthy PM, Stewart WJ, Song JM, Kihara T, et al. Determinants of Recurrent or Residual Functional Tricuspid Regurgitation After Tricuspid Annuloplasty. *Circulation*. 2006 Jul 4;114(1\_supplement).
  60. Ton-Nu TT, Levine RA, Handschumacher MD, Dorer DJ, Yosefy C, Fan D, et al. Geometric Determinants of Functional Tricuspid Regurgitation. *Circulation*. 2006 Jul 11;114(2):143–9.
  61. Afilalo J, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Beaudoin J, Gibbs JSR, Channick RN, et al. Leaflet Area as a Determinant of Tricuspid Regurgitation Severity in Patients With Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015 May;8(5).
  62. Hung J. The Pathogenesis of Functional Tricuspid Regurgitation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Mar;22(1):76–8.

63. Taramasso M, Gavazzoni M, Pozzoli A, Dreyfus GD, Bolling SF, George I, et al. Tricuspid Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Apr;12(4):605–21.
64. 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. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015 Jan;28(1):1-39.e14.
65. Kim HK, Kim YJ, Park JS, Kim KH, Kim KB, Ahn H, et al. Determinants of the Severity of Functional Tricuspid Regurgitation. *Am J Cardiol*. 2006 Jul;98(2):236–42.
66. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *European Journal of Echocardiography*. 2010 May 1;11(4):307–32.
67. Badano LP, Hahn R, Rodríguez-Zanella H, Araiza Garaygordobil D, Ochoa-Jimenez RC, Muraru D. Morphological Assessment of the Tricuspid Apparatus and Grading Regurgitation Severity in Patients With Functional Tricuspid Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Apr;12(4):652–64.
68. Dreyfus J, Ghalem N, Garbarz E, Cimadevilla C, Nataf P, Vahanian A, et al. Timing of Referral of Patients With Severe Isolated Tricuspid Valve Regurgitation to Surgeons (from a French Nationwide Database). *Am J Cardiol*. 2018 Jul;122(2):323–6.
69. Spinner EM, Shannon P, Buice D, Jimenez JH, Veledar E, del Nido PJ, et al. In Vitro Characterization of the Mechanisms Responsible for Functional Tricuspid Regurgitation. *Circulation*. 2011 Aug 23;124(8):920–9.
70. Spinner EM, Shannon P, Buice D, Jimenez JH, Veledar E, Del Nido PJ, et al. In vitro characterization of the mechanisms responsible for functional tricuspid regurgitation. *Circulation*. 2011;124(8):920–9.
71. Bruce CJ, Connolly HM. Right-sided valve disease deserves a little more respect. *Circulation*. 2009;119(20):2726–34.
72. Leal MTBC, Passos LSA, Guarçoni FV, Aguiar JM de S, Silva RBR da, Paula TMN de, et al. Rheumatic heart disease in the modern era: recent developments and current challenges. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019;52.
73. Pozzoli A, Elisabetta L, Vicentini L, Alfieri O, de Bonis M. Surgical indication for functional tricuspid regurgitation at initial operation: judging from long term outcomes. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Sep 21;64(9):509–16.
74. Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 1999 Mar;83(6):897–902.
75. Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Feb;43(3):405–9.
77. Topilsky Y, Nkomo VT, Vatury O, Michelena HI, Letourneau T, Suri RM, et al. Clinical Outcome of Isolated Tricuspid Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Dec;7(12):1185–94.
78. Sagie A, Freitas N, Chen MH, Marshall JE, Weyman AE, Levine RA. Echocardiographic assessment of mitral stenosis and its associated valvular lesions in 205 patients and lack of association with mitral valve prolapse. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 1997 Mar;10(2):141–8.

79. Boyaci A, Gokce V, Topaloglu S, Korkmaz S, Goksel S. Outcome of Significant Functional Tricuspid Regurgitation Late After Mitral Valve Replacement for Predominant Rheumatic Mitral Stenosis. *Angiology*. 2007 Jun 6;58(3):336–42.
80. Mutlak D, Lessick J, Reisner SA, Aronson D, Dabbah S, Agmon Y. Echocardiography-based Spectrum of Severe Tricuspid Regurgitation: The Frequency of Apparently Idiopathic Tricuspid Regurgitation. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2007 Apr;20(4):405–8.
81. Kim JB, Yoo DG, Kim GS, Song H, Jung SH, Choo SJ, et al. Mild-to-moderate functional tricuspid regurgitation in patients undergoing valve replacement for rheumatic mitral disease: the influence of tricuspid valve repair on clinical and echocardiographic outcomes. *Heart*. 2012 Jan;98(1):24–30.
82. McCartney SL, Taylor BS, Nicoara A. Functional Tricuspid Regurgitation in Mitral Valve Disease. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019 Mar 1;23(1):108–22.
83. Chisato Izumi KITK. Progression of isolated tricuspid regurgitation late after mitral valve surgery for rheumatic mitral valve disease. *Heart Valve Dis* . 2002;11(3):353–6.
84. A Porter YSMWJSMVYAGSAS. Tricuspid regurgitation late after mitral valve replacement: clinical and echocardiographic evaluation. *J Heart Valve Dis* . 1999;8(1):57–62.
85. Kwak S, Park JB. Impact of atrial fibrillation on the progression and outcomes of isolated mild functional tricuspid regurgitation. *Eur Heart J*. 2021 Oct 12;42(Supplement\_1).
86. Prapan N, Ratanasit N, Karaketklang K. Significant functional tricuspid regurgitation portends poor outcomes in patients with atrial fibrillation and preserved left ventricular ejection fraction. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020 Dec 6;20(1):433.
87. Lee SP, Kim HK, Kim KH, Kim JH, Park HE, Kim YJ, et al. Prevalence of significant tricuspid regurgitation in patients with successful percutaneous mitral valvuloplasty for mitral stenosis: results from 12 years' follow-up of one centre prospective registry. *Heart*. 2013 Jan 15;99(2):91–7.

## **ANEXOS**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

#### **Introdução**

Antes de aceitar participar desta pesquisa, é necessário que você leia e compreenda a seguinte explicação sobre o procedimento proposto.

#### **Título do Projeto de Pesquisa:**

**“PROGRESSÃO DAS LESÕES VALVARES DECORRENTES DA  
CARDIOPATIA REUMÁTICA CRÔNICA”**

#### Descrição do Projeto de Pesquisa

A cardiopatia reumática crônica é uma doença do coração que ocorre em pacientes que tiveram febre reumática. A febre reumática ocorre devido complicações de infecções de garganta causadas por uma bactéria conhecida como estreptococos.

A cardiopatia reumática é caracterizada pela inflamação das valvas cardíacas, estruturas que ajudam no funcionamento do coração. Esta inflamação pode mudar o funcionamento das valvas, levando a várias complicações de saúde, como falta de ar, cansaço exagerado, palpitações, além de inchaço nas pernas.

#### Objetivo

Nossa intenção com esse estudo é determinar os mecanismos, fatores associados e desfechos clínicos das lesões regurgitativas associadas à estenose mitral reumática.

#### **Procedimentos**

Para a execução desta pesquisa você será avaliado por cardiologista. Ele fará perguntas sobre sua saúde, incluindo a presença de sintomas e necessidade de internação, realizará seu exame físico, incluindo medida da pressão arterial e ausculta cardíaca e pulmonar, e fará avaliação ecocardiográfica. As consultas e avaliações ecocardiográficas serão realizadas de acordo com a sua

necessidade. Essas informações serão repassadas para seu médico assistente através de relatório. Todos os dados serão registrados em formulário próprio. As imagens dos exames de ecocardiográficos serão utilizadas somente na análise dos dados. A pesquisa não determinará nenhuma interferência no seu tratamento.

### **Riscos e desconfortos**

Durante o seu acompanhamento poderá ser necessário realização do ecocardiograma transesofágico. Esse exame consiste na introdução de uma sonda pela boca para melhor estudo das valvas cardíacas, sendo necessário realização de jejum de pelo menos 6 horas. Para que o exame seja mais confortável, fazemos uma leve sedação através de um acesso venoso puncionado em um dos braços. Devido ao risco de sonolência excessiva ou diminuição da respiração e para aumentar sua segurança, fazemos a monitorização da saturação de oxigênio e da frequência cardíaca. Além disso, esse exame é feito por equipe treinada dentro do Hospital com infraestrutura necessária para tratar essas possíveis complicações.

### **Benefícios**

As consultas clínicas serão realizadas no Ambulatório Bias Fortes do Hospital das Clínicas da UFMG e os ecocardiogramas serão realizados no Setor de Ecocardiografia do Hospital das Clínicas da UFMG. Você manterá seu acompanhamento cardiológico nesta instituição mesmo após o término do estudo.

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

### **Participação voluntária**

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Você pode desistir de participar a qualquer momento. Como estamos fazendo apenas um convite, caso você não queira participar ou resolva retirar-se do estudo, isto não trará prejuízo à continuação de seu cuidado e tratamento. Você pode perguntar aos



investigadores qualquer questão relacionada ao estudo. Os pesquisadores se comprometem a proporcionar-lhe informações quando necessário.

### **Confidencialidade**

Toda informação obtida sobre você será mantida em poder do pesquisador principal. Apenas pessoas envolvidas neste estudo terão acesso a estas informações. Dados de identificação pessoal serão removidos das fichas, relativas ao estudo, e guardadas em arquivo separado. Todo o esforço será feito no sentido de manter a confidencialidade das informações. Este termo de consentimento será obtido pelo pesquisador principal e permanecerá em seu poder até o final da pesquisa.

### **Ressarcimento e Indenização**

Você não terá qualquer tipo de despesa para participar da pesquisa e não receberá remuneração por sua participação. Todas as consultas e exames ecocardiográficos serão realizados de acordo com a sua necessidade e fazem parte do seu tratamento e acompanhamento cardiológico. Caso ocorra algum dano com você decorrente da pesquisa, iremos indenizá-lo de acordo com o dano.

### **Contato com o pesquisador**

Em caso de dúvidas para maiores esclarecimentos da pesquisa pode ser feito contato com o pesquisador principal, Dra. Maria do Carmo Pereira Nunes, pelo telefone (31) 3307-9437 (Setor de Cardiologia do Hospital das Clínicas da UFMG, localizado na Av. Prof. Alfredo Balena, 110 / 5º andar – Santa Efigênia, BH/MG – CEP: 30.130-100) ou pelo e-mail: [mcarmo@waymail.com.br](mailto:mcarmo@waymail.com.br).

Em caso de dúvidas de aspectos éticos poderá ser feito o contato com o Comitê de Ética e Pesquisa Humana, localizado na Av. Pres. Antônio Carlos, 6627- Unidade Administrativa II – 2º andar – Sala 2005, CEP: 31.270-901 – BH-MG, Telefax (31) 3307-4592, e-mail: [coep@prpq.ufmg.br](mailto:coep@prpq.ufmg.br), horário de atendimento: 09:00 às 11:00 /14:00 às 16:00.

### **Consentimento**

Li e entendi as informações precedentes. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este formulário, que é feito em duas vias, está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando o meu consentimento para que eu próprio participe do estudo, até que eu decida o contrário. Confirmo que recebi uma segunda via desse documento.

Belo Horizonte, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Ass. do paciente ou responsável: \_\_\_\_\_

Ass. do pesquisador: \_\_\_\_\_

Ass. da testemunha: \_\_\_\_\_

## Protocolo de inclusão

Federal University of Minas Gerais

<b>NUMBER:</b>
----------------

### INCLUSION PROTOCOL (CLINICAL HISTORY AND ECHO)    DATE:

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

#### CLINICAL HISTORY:

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

#### CARDIOVASCULAR EXAM:

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

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

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

### ECHO PROTOCOL - TTE ( ) TEE ( )

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

Transesophageal echo	LAA-V1:	LAA-V2:	SEC:
RV contractility	1 - Normal ( )	2 - Mild ( )	3 - Moderate ( ) 4 – Severe ( )
Rheumatic process	1- MV only ( )	2- MV-AV ( )	3- MV-AV-TV ( ) 4- MV-TV ( )
MR	1 – No ( )	2 - Mild ( )	3- Moderate ( ) 4 – Severe ( )
MR-PISA and Vena C	ERO (cm <sup>2</sup> ):	Regurgitant volume (ml):	VC (mm):
TR	1 – No ( )	2 - Mild ( )	3- Moderate ( ) 4 – Severe ( )
AR	1 – No ( )	2 - Mild ( )	3- Moderate ( ) 4 – Severe ( )
AS	Peak gradient (mmHg)	Mean gradient (mmHg)	Valve area (cm <sup>2</sup> )
TS	Peak gradient (mmHg)	Mean gradient (mmHg)	
Notes			

**Protocolo de seguimento**

Federal University of Minas Gerais

**NUMBER:****POST MITRAL STENOSIS BALLOON VALVULOPLASTY ECHO  
PROTOCOL****DATE OF ECHO:** \_\_\_\_\_

Echocardiographer: \_\_\_\_\_ Student: \_\_\_\_\_

**IDENTIFICATION:**

Name:			
Date of procedure:			
RVd (mm):	LVDd (mm):	LVSD (mm):	IVSD (mm):
PWd (mm):	Ao (mm):	LA dimension (mm):	LVEF (%):
Mitral Valve Area – Planimetry (cm <sup>2</sup> ):			
Transmitral gradient	Peak (mmHg):	Mean (mmHg):	TVI (cm):
Mitral regurgitation - PISA/Vena C	ERO (cm <sup>2</sup> ):	Regurgitant volume (ml):	VC (mm):
Classification of MR	1- Absent ( )	2 – Mild ( )	3 – Moderate ( ) 4 – Severe ( )
Left atrial volume (ml):	Left atrial volume index (ml/m <sup>2</sup> ):		

Comissural opening:	( ) None	( ) Anterolateral	( ) Posteromedial	( ) Both
		( ) 2D only ( ) 2D and colour	( ) 2D only ( ) 2D and colour	( ) 2D only ( ) 2D and colour
RV diastolic area (cm <sup>2</sup> ):	RV systolic area (cm <sup>2</sup> ):			
Tricuspid annular motion (mm)				
RV Tei index	A:		B:	
RV Tissue Doppler (TVI)	E' (cm/s):		A' (cm/s):	S' (cm/s):
RV contractility	1- Normal ( )	2 - Mild ( )	3 - Moderate ( )	4 - Severe ( )
Aortic regurgitation	1- No ( )	2 - Mild ( )	3 - Moderate ( )	4 - Severe ( )
Aortic stenosis	Peak gradient: ( ) mmHg		Mean gradient: ( ) mmHg	

Tricuspid regurgitation	Peak velocity: (        ) m/s		SPAP: (        ) mmHg	
Tricuspid regurgitation	1- Absent (    )	2 - Mild (    )	3 - Moderate (    )	4 - Severe (    )
Atrial septal shunt	(    ) Not seen      (    ) Seen			
	If seen: (    ) Located in fossa ovalis    (    ) Other location			
Procedural results	0 - Success (    )    1 - MVA increase insufficient (    )    2 - Increase by $\geq 1$ degree MR (    ) 3 - Severe MR split commissure (    )    4 - Severe MR mechanical complications (    )			