

Vinícius Tostes Carvalho

**FUNÇÃO ATRIAL ESQUERDA NA ESTENOSE MITRAL
REUMÁTICA PELA ECOCARDIOGRAFIA TRIDIMENSIONAL**

Belo Horizonte

2013

Vinícius Tostes Carvalho

**FUNÇÃO ATRIAL ESQUERDA NA ESTENOSE MITRAL
REUMÁTICA PELA ECOCARDIOGRAFIA TRIDIMENSIONAL**

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

Área de Concentração: Infectologia e Medicina Tropical

Orientador: Prof^a Maria do Carmo Pereira Nunes
Coorientador: Prof Antônio Luiz Pinho Ribeiro

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
BELO HORIZONTE
2013**

Carvalho, Vinicius Tostes.

C331f Função atrial esquerda na estenose mitral reumática pela ecocardiografia tridimensional [manuscrito]. / Vinicius Tostes Carvalho. - - Belo Horizonte: 2013.

1131f.: il.

Orientador: Maria do Carmo Pereira Nunes.

Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.

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

1. Estenose da Valva Mitral. 2. Cardiopatia Reumática. 3. Função Atrial Esquerda. 4. Ecocardiografia Tridimensional. 5. Dissertações Acadêmicas.
I. Nunes, Maria do Carmo Pereira. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título

NLM: WG 262

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora

Prof^a. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Renato de Lima dos Santos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação

Prof^a. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Chefe do Departamento de Clínica Médica

Prof. Ricardo de Menezes Macedo

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

Coordenador

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr.

Subcoordenador

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr.

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Prof^a. Denise Utsch Gonçalves

Prof^a Mariângela Carneiro

Paula Souza Lage Carvalho - representante discente

AGRADECIMENTOS

À professora Maria do Carmo Pereira Nunes, pela orientação, disponibilidade e, principalmente, por acreditar em mim.

Ao professor Antônio Luiz Pinho Ribeiro:

*“Só depois de muito tempo
Fui entender aquele homem
Eu queria ouvir muito
Mas ele me disse pouco...*

*Quando se sabe ouvir
Não precisam muitas palavras
Muito tempo eu levei
Pra entender que nada sei
Que nada sei !” ...*

Dias de luta (Ira !)

À Dr^a Juliana Rodrigues Soares Oliveira pela grande ajuda durante a realização do trabalho.

Aos colegas e amigos da Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Hospital das Clínicas da UFMG, em especial às secretárias e funcionários do Setor de Ecocardiograma, pela colaboração incessante e despretensiosa.

Aos pacientes, razão de tudo.

DEDICATÓRIA

Nesses quase quatro anos, muita coisa aconteceu. Umas boas, outras nem tanto. Primeiro veio meu filho, Flavinho, enchendo nossas vidas de felicidade. Depois, Maria Teresa, sobrinha querida, fazendo a alegria transbordar. Contudo, minha mãe, numa tarde de domingo, no dia de seu aniversário, “ficou encantada”, nos deixando meio que de repente. Coincidência (ou não), reumática, vítima de tantas mazelas dessa doença “extinta” para muitos; dentre outras coisas, vítima de um átrio “traíçoeiro”.

Surpreendentemente, então, meu pai, Flávio, que tinha tudo para entregar os pontos, pois perdera a mãe no carnaval e a esposa no feriado do dia das crianças, foi quem não deixou a peteca cair. Além de pai, tornou-se também mãe; além de avô, virou também avó; sogro e sogra, tio e tia, dona e “dono” de casa. Nunca reclamou de nada. Me fez lembrar o Riobaldo lá do Grande Sertão:

“ - O correr da vida embrulha tudo. A vida é assim: esquenta e esfria, aperta e daí afrouxa, sossega e depois desinquieta. O que ela quer da gente é coragem”.

À minha família

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

“WHEN YOU MEASURE SOMETHING, YOU BEGIN TO KNOW SOMETHING ABOUT IT”.

LORD KELVIN

NOTA EXPLICATIVA

A apresentação da presente tese foi organizada sob a forma de artigo científico, de acordo com a RESOLUÇÃO Nº 01/2011, aprovada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, divulgada em 03-03-2011.

A parte inicial consiste em revisão dos aspectos gerais da febre reumática, da estenose mitral e da avaliação da função atrial esquerda, com ênfase na ecocardiografia tridimensional em tempo real. No item METODOLOGIA, foi feita uma breve explicação dos aspectos metodológicos do trabalho, visto estarem explicitados no artigo, o qual foi colocado no item RESULTADOS.

As referências bibliográficas da tese estão dispostas seguindo-se as recomendações da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). Já as referências do artigo foram dispostas conforme as normas de Vancouver (Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical journals: Writing and Editing for Biomedical Publication – WWW.ICMJE.org).

RESUMO

Introdução: A cardiopatia reumática crônica (CRC) constitui problema de saúde pública nos países subdesenvolvidos, sendo importante causa de morbimortalidade. A dilatação com disfunção do átrio esquerdo (AE) é fator predisponente para desenvolvimento de arritmias e fenômenos tromboembólicos, complicação importante da estenose mitral (EM) reumática. Dessa forma, o conhecimento dos fatores associados com a função do AE na EM reveste-se de importância clínica como substrato para arritmias atriais e aparecimento de sintomas nesses pacientes. **Objetivos:** O objetivo desse estudo foi identificar fatores clínicos e ecocardiográficos associados à fração de esvaziamento do átrio esquerdo (FEAE) em pacientes com EM. **Métodos:** Foram avaliados 163 pacientes portadores de EM reumática acompanhados no Ambulatório do Hospital das Clínicas (HC) da UFMG e 20 indivíduos saudáveis com características demográficas semelhantes aos pacientes, constituindo-se no grupo controle. Todos os indivíduos foram submetidos ao exame clínico, eletrocardiograma e ecocardiograma transtorácico bidimensional (2D) e tridimensional (3D) em tempo real. A quantificação da gravidade da EM, a avaliação dos ventrículos e os cálculos de gradientes pressóricos e pressão arterial pulmonar foram realizados de forma convencional. A função do AE foi estimada através do ecocardiograma 3D, utilizando-se a fração de esvaziamento atrial, expressa como a porcentagem de mudança dos volumes durante o ciclo cardíaco (FEAE). **Resultados:** A idade média foi de $42,7 \pm 10,8$ anos com predomínio do sexo feminino (85%). A maioria dos pacientes encontra-se em classe funcional I e II da NYHA (83%) e apenas 27 (17%) em classe funcional III ou IV. Sessenta e nove pacientes (43%) haviam sido submetidos à intervenção na valva mitral (valvoplastia percutânea ou cirúrgica) à entrada no estudo. Fibrilação atrial (FA) foi detectada ao eletrocardiograma convencional de 12 derivações em 31 pacientes (19%), nove dos quais apresentaram evento cerebral isquêmico anterior. A área valvar mitral foi de $1,24 \pm 0,41 \text{ cm}^2$, com gradiente transmitral médio de $9,1 \pm 4,8 \text{ mmHg}$ e pressão sistólica em artéria pulmonar de $44,2 \pm 14,4 \text{ mmHg}$. A FEAE no grupo total de pacientes foi de $30,1 \pm 15,1\%$, diferente dos controles ($58,9 \pm 6,7 \text{ p} < 0,001$), com redução significativa nos pacientes com FA em relação aos pacientes em ritmo sinusal ($19,9 \pm 8,7\% \text{ vs. } 32,6 \pm 15,3\%; \text{ p} < 0,001$). As medidas da FEAE pelo 3D tiveram boa reprodutibilidade inter e intraobservador (coeficiente de correlação intraclasse de 0,935 e 0,878, respectivamente). Possíveis associações das variáveis clínicas e ecocardiográficas com a FEAE foram testadas através de análise de regressão linear, considerando a variável dependente a FEAE. No modelo multivariado excluindo-se FA, as variáveis que permaneceram independentes associadas à FEAE foram intervenção valvar prévia, área valvar, gradiente transvalvar médio, fração de ejeção do ventrículo esquerdo e função do ventrículo direito avaliada através da velocidade do anel tricúspide pelo Doppler tecidual. **Conclusões:** Em pacientes com EM, a função do AE é influenciada por parâmetros ecocardiográficos que expressam a duração da doença e a gravidade da estenose. A avaliação da FEAE pode ser útil na identificação dos pacientes de maior risco para desenvolver FA e sintomas.

Palavras-chave: estenose mitral, cardiopatia reumática crônica, função atrial esquerda, ecocardiograma tridimensional.

ABSTRACT

Introduction: Chronic rheumatic heart disease (CRD) is a public health problem in developing countries, an important cause of morbidity and mortality. Dilatation with dysfunction of the left atrium (LA) is a predisposing factor for the development of arrhythmias and thromboembolic events, clinical complication of the rheumatic mitral stenosis (MS). Therefore, knowledge of the factors associated with the function of LA in MS is of clinical importance as a substrate for atrial arrhythmias and onset of symptoms in these patients. **Objectives:** The aim of this study was to identify clinical and echocardiographic factors associated with LA emptying fraction in patients with MS. **Methods:** We evaluated 163 outpatients with rheumatic MS who were referral to the Hospital das Clínicas (HC) of UFMG and 20 normal controls. All subjects underwent clinical examination, electrocardiogram and two-dimensional (2D), and real-time three-dimensional (3D) echocardiography. The quantification of the MS severity, evaluation of the ventricles, pressure gradients and pulmonary arterial pressure were carried out in a conventional manner. LA function was assessed by LA emptying fraction (LAEF), expressed as a percentage change in volume from maximum to minimum. **Results:** Mean age was 42.7 ± 10.8 years with a predominance of females (85%). Most patients were in NYHA functional class I and II (83%) and only 27 (17 %) in functional class III or IV. Sixty-nine patients (43%) had undergone mitral valve intervention (surgical or percutaneous valvuloplasty) at enrollment into the study. Atrial fibrillation (AF) was detected by conventional 12-lead electrocardiogram in 31 patients (19%), nine of them with previous ischemic cerebral event. Mitral valve area was 1.24 ± 0.41 cm², mean transmitral gradient was 9 ± 4.8 mmHg and systolic pulmonary artery pressure was 44.2 ± 14.4 mmHg. Overall LAEF was $30.1 \pm 15.1\%$, different from controls (58.9 ± 6.7 p <0.001), with significant reductions in patients with AF compared to patients in sinus rhythm ($19.9 \pm 8.7\%$ vs. $32.6 \pm 15.3\%$, p <0.001). Measurements of the 3D LAEF had good inter-and intraobserver reproducibility (intraclass correlation coefficient of 0.935 and 0.878, respectively). Possible associations of clinical and echocardiographic variables with LAEF were tested by linear regression analysis, considering the dependent variable LAEF. Variables that remained in the multivariate model were the mitral valve area, the presence of AF, previous mitral valve intervention, mean gradient, and right ventricular function assessed by tissue Doppler. **Conclusions:** In patients with MS, the LA function is influenced by a combination of the echocardiographic parameters that express the duration of the disease and severity of the stenosis. LAEF assessment may be useful to identify patients at higher risk for developing AF and symptoms.

Key-words: mitral stenosis, chronic rheumatic heart disease, left atrial function, three-dimensional echocardiography

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 Nódulo de Aschoff.....	26
Figura 2 Cardiopatia reumática crônica: valva mitral em “boca de peixe”	28
Figura 3 Mapa demonstrando: (A) distribuição da febre reumática aguda e (B) cardiopatia reumática crônica no mundo, com base em dados de 1991 até o presente.....	34
Figura 4 Área valvar mitral através da planimetria pela ecocardiografia bidimensional.....	37
Figura 5 Os quatro modos de aquisição de imagem pela ecocardiografia tridimensional.....	40
Figura 6 Fluxo em veia pulmonar pelo Doppler pulsado.....	47
Figura 7 Análise quadro a quadro ao ecocardiograma bidimensional para a definição dos volumes atriais ao longo do ciclo cardíaco.....	51
Figura 8 <i>Tissue Doppler Imaging</i> do anel mitral septal.....	52
Figura 9 <i>Strain</i> longitudinal ao nível do septo interatrial.....	54
Figura 12 – Volumes e função atrial esquerda pela ecocardiografia tridimensional.....	55

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Critérios de Jones modificados.....	30
Quadro 2 Classificação da estenose mitral.....	38
Quadro 3 Avaliação da função atrial esquerda durante o ciclo cardíaco e parâmetros derivados.....	50
Quadro 4 Correlação entre parâmetros da função atrial esquerda e a área valvar mitral em 15 pacientes com estenose mitral avaliados pelo ecocardiograma bidimensional.....	58
Quadro 5 Comparação entre parâmetros volumétricos e de função atrial esquerda pelo ecocardiograma bidimensional entre 15 pacientes com EM e 11 indivíduos normais.....	59

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 Lei de Frank-Starling aplicada à mecânica do átrio esquerdo.....	44
Gráfico 2 Curva de pressão volume do átrio esquerdo.....	45

LISTA DE ABREVIATURS E SIGLAS

2D: bidimensional

3D: tridimensional

AE: átrio esquerdo

AVE: acidente vascular encefálico

Color DTI: Color Tissue Doppler Imaging

CRC: cardiopatia reumática crônica

ECG: eletrocardiograma de 12 derivações

EM: estenose mitral

E β HGA: estreptococo beta-hemolítico do grupo A de Lancefield

FA: fibrilação atrial

FEAE: fração de esvaziamento átrio esquerdo

FR: febre reumática

FRA: febre reumática aguda

HLA: antígeno leucocitário humano

ICC coeficiente de correlação intraclasse

IFN- γ : interferon humano gama

IL-4: interleucina 4

NYHA: *New York Heart Association*

RNM: ressonância nuclear magnética

Ser. strain rate diastólico atrial precoce

SrA: strain rate diastólico atrial tardio

SRS: strain rate sistólico atrial

TC: tomografia computadorizada

TDI: Tissue Doppler Imaging

Th1: linfócito T auxiliar tipo 1

TNF- α : fator de necrose tumoral

VE: ventrículo esquerdo

VMB: valvuloplastia mitral por cateter balão

Volmax: volume máximo do átrio esquerdo

Volmin: volume mínimo do átrio esquerdo

Volpre-A: volume pré-contração atrial do átrio esquerdo

VTI: integral da função velocidade em relação ao tempo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	17
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	19
2.1 Aspectos históricos.....	19
2.2 Febre reumática aguda / cardiopatia reumática crônica.....	22
2.2.1 Conceitos gerais.....	22
2.2.2 Etiopatogenia.....	22
2.2.3 Quadro clínico / história natural.....	29
2.2.4 Epidemiologia.....	33
2.3 Estenose mitral na cardiopatia reumática crônica: aspectos diagnósticos clínicos e ecocardiográficos.....	35
2.4 Ecocardiografia tridimensional.....	39
2.5 A função atrial esquerda.....	42
2.5.1 Avaliação ecocardiográfica da função atrial esquerda.....	46
2.5.2 Avaliação da função atrial esquerda pelo ecocardiograma tridimensional.....	54
2.5.3 Avaliação ecocardiográfica da função atrial esquerda na estenose mitral reumática.....	57
3 OBJETIVOS.....	62
3.1 Objetivos gerais.....	62
3.2 Objetivos específicos.....	62
4 METODOLOGIA.....	63
4.1 O estudo.....	63
4.2 Cálculo amostral.....	63
4.3 Seleção dos pacientes.....	63
4.4 Aspectos éticos.....	64

5 RESULTADOS (ARTIGO)	65
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	90
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	92
APÊNDICES E ANEXOS.....	103

1 INTRODUÇÃO

A febre reumática aguda (FRA) e sua seqüela, a cardiopatia reumática crônica (CRC), são atualmente doenças relacionadas à pobreza. Frequentes até o início do século 20, quando a incidência da FRA começou a declinar nas nações industrializadas em virtude da redução da transmissão do estreptococo beta-hemolítico do grupo A de Lancefield (E β HGA) refletindo a melhoria das condições de vida e higiene, além da introdução dos antimicrobianos (CARAPETIS, 2012). Entretanto, o virtual desaparecimento da FRA e o conseqüente declínio da incidência da CRC não ocorreram de maneira similar nos países em desenvolvimento. Nestes a FRA ainda persiste como problema de saúde pública, responsável pela maioria das cardiopatias adquiridas na infância e a CRC continua sendo importante causa de morbimortalidade (CILLIERS, 2006).

A estenose mitral (EM) constitui a lesão valvar mais comum na CRC, presente como forma isolada em 25% dos casos (Wood P. *et al.*, 1954; Rowe JC *et al.*, 1960). Do ponto de vista patológico, ocorre espessamento dos folhetos, com fusão das comissuras e da cordoalha tendínea. Com o progredir da estenose, surge um gradiente através da valva com conseqüente elevação da pressão do átrio esquerdo (AE) e pressão capilar pulmonar, que produzirá sintomas e/ ou manifestações hemodinâmicas.

Com o advento da valvuloplastia mitral por cateter balão (VMB) e a melhoria das técnicas cirúrgicas, os pacientes com CRC ganharam maior sobrevida (PALACIOS, SANCHEZ *et al.*, 2002; PIBAROT; DUMESNIL, 2009). No entanto, tal longevidade

vem, cada vez mais, descortinando a doença atrial inerente à valvopatia, traduzida clinicamente pelas arritmias atriais e fenômenos tromboembólicos (CHIANG; LO *et al.*, 1998). A fibrilação atrial (FA) constitui fator de risco independente para acidente vascular encefálico (AVE) na EM (WOLF; ABBOTT *et al.*, 1991). Entretanto, a disfunção atrial não é apenas dependente da sobrecarga pressórica atrial imposta pela obstrução valvar. Kim *et al.* demonstraram que em alguns pacientes com EM, a dilatação do AE pode progredir mesmo após a abertura valvar adequada com a VMB. Tal constatação sugere que outros fatores possam estar envolvidos no remodelamento atrial da EM (KIM *et al.*, 2010). Além disso, a gravidade da estenose determinada pela área valvar apresenta correlação fraca com os parâmetros da função atrial, suscitando a necessidade de se conhecer outros fatores relacionados à função do AE na EM reumática (TRIPOSKIADIS; WOOLEY *et al.*, 1990).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Aspectos históricos

A história da febre reumática (FR) confunde-se com a da humanidade. Entretanto, sua única complicação fatal, a cardite, foi a última descrita e aceita pela comunidade científica. O atraso no reconhecimento do acometimento valvar explica-se pela dependência da evolução tecnológica da medicina, notadamente das técnicas semiológicas e do arsenal propedêutico (MASSELL, 1997a). O moderno conceito da doença e sua importância como enfermidade emergiram lentamente (ARGUELLES, 1990).

O reconhecimento da CRC como entidade nosológica tem em torno de dois séculos, apesar de a FR ser conhecida desde a época de Hipócrates, quinhentos anos antes de Cristo (KATZ; KATZ, 1962). A maior parte dos pesquisadores credita ao britânico Matthew Baillie a autoria da primeira citação na literatura científica explicitando a ligação entre FR e doença cardíaca. Na segunda edição de sua obra publicada em 1797, *The Morbid Anatomy of Some of the Most Important Parts of the Human Body*, Baillie afirma que seu colega David Pitcairn, então médico do *St. Bartholomew's Hospital*, foi o primeiro a chamar a atenção de que FR e doença cardíaca orgânica, muitas vezes associadas em achados de necropsia, teriam, na realidade, causa única (FLEMING, 1977; MASSELL, 1997a; ENGLISH, 1999). Existem citações anteriores à de Baillie, onde achados de necropsia em pacientes com FRA mostravam acometimento cardíaco. Porém tais achados foram considerados como meramente acidentais (MASSELL, 1997a).

A invenção do estetoscópio por Laënnec em 1816 revolucionou o estudo do acometimento cardíaco na FR, considerado raro até então. Sabe-se hoje que, dada às limitações da ausculta cardíaca sem o estetoscópio, somente quadros graves com derrame pericárdico, insuficiência cardíaca ou anasarca eram diagnosticados (DUNDAS, 1809). Com o emprego rotineiro do estetoscópio, percebeu-se que o acometimento valvar na FR era bem mais frequente do que se pensava (ENGLISH, 1999). Jean Baptiste Bouillaud em 1837 foi o primeiro a descrever a pancardite reumática como entidade clínico-patológica, valorizando os dados cardíacos da enfermidade, afirmando que: *“o reumatismo lambe as articulações, a pleura e as meninges, mas morde o coração”* (ARGUELLES, 1990). Trabalhos da segunda metade do século XIX evidenciam que a medicina da época já tinha razoável conhecimento de que a FRA levava ao acometimento cardíaco em até metade dos casos, incidia com frequência na infância e que poderia ser o início de cardiopatia tida como *“irremediável”* (ROBERTON, 1864).

Apesar disso, às portas do século XX, as suspeitas de que a tonsilite bacteriana constituía fator desencadeante da FR estavam engatinhando, além do que pouco se conhecia sobre seu agente etiológico (NEWSHOLME, 1895; WADE, 1896).

Por volta de 1930 já se reconhecia a importância da infecção estreptocócica na gênese da FR (SCHLESINGER, 1930). Os estudos de Rebecca Lancefield permitiram a classificação do estreptococo do grupo A, além da definição de sua composição celular (LANCEFIELD, 1933). Entretanto, somente a estreptococia não explicava todas as alterações histopatológicas encontradas nos tecidos valvares. Os

pesquisadores sabiam que explicar a FR simplesmente com base na infecção estreptocócica era inadequado em vários aspectos, principalmente porque sua patologia era ímpar e não se conseguia reproduzir a doença experimentalmente através da inoculação de infecção pelo *Streptococcus*. Segundo Rinehart e Mettier, a observação clínica sugeria a existência de *“um estado indefinido ocorrendo em certos indivíduos, o qual os predispõe à FR”*. Era mister a descoberta de *“algum outro fator”* que ajudasse a explicar a totalidade do quadro (RINEHART; METTIER, 1934).

Esse *“outro fator”*, na realidade, a existência do processo autoimune na FR, foi postulado após a observação de que as lesões no coração estavam associadas à presença de anticorpos que reconheciam o tecido cardíaco (Kaplan e Meyeserian, 1962). Utilizando extratos da parede celular de estreptococos, Kaplan e Svec mostraram que os antissoros obtidos reagiam tanto contra o tecido cardíaco quanto contra o estreptococo (KAPLAN; SVEC, 1964).

A investigação da FR também esteve ligada aos primórdios do desenvolvimento de métodos diagnósticos em cardiologia. Em meados do século passado já se enfatizava a importância da realização de eletrocardiogramas no acompanhamento da cardite reumática (KAHN; SHAPIRO; LIPKIS, 1948). O próprio precursor da ecocardiografia, Inge Edler, também foi o pioneiro na utilização da tecnologia do ultrassom para o diagnóstico e avaliação da gravidade da EM (SINGH; GOYAL, 2007).

Além do envolvimento do sistema imune, pesquisa-se, desde o final do século XIX,

a existência de marcadores genéticos de suscetibilidade para a FR. Entretanto, somente em 1979, o antígeno 883, considerado o primeiro marcador de suscetibilidade genética para a FR foi descrito (GUILHERME *et al.*, 2011).

2.2 Febre reumática aguda / cardiopatia reumática crônica

2.2.1 Conceitos gerais

A FR constitui doença sistêmica, não supurativa, recorrente, resultante de reação auto-imune contra a faringoamigdalite pelo *Streptococcus pyogenes* (E β HGA) (SECKELER; HOKE, 2011). Sua etiopatogenia baseia-se no trinômio: faringoamigdalite estreptocócica, susceptibilidade genética e respostas imunológicas humorais e celulares inadequadas (ARAUJO, 2012). Embora muitas partes do corpo possam ser afetadas, quase todas as manifestações recrudescem completamente. A exceção é o dano cardíaco, notadamente, o valvar (CARAPETIS, 2012). A evolução temporal possibilita existência de duas fases distintas: a doença aguda ou FRA e a doença crônica ou CRC (MARIJON *et al.*, 2012).

2.2.2 Etiopatogenia

Atualmente há respeitável corpo de evidências de que a patogênese da FR seja imunológica em sua natureza. Entretanto, como tal mecanismo imunológico resulta nas manifestações clínicas da FR não é inteiramente entendido. O mecanismo etiopatogênico baseia-se no “mimetismo antigênico”, termo indicativo de similaridade molecular entre certos componentes do E β HGA e determinados tecidos

humanos que, sob certas condições, deflagraria a produção de anticorpos contra a bactéria, mas que também reagiriam contra os tecidos. Na realidade isso constitui uma teoria, denominada hipótese antigênica comum (MASSELL, 1997b).

O E β HGA possui na camada mais externa as proteínas M, T e R, associadas com a aderência da bactéria ao epitélio da faringe (MARIJON, *et al.*, 2012). A proteína M tem estrutura fibrilar, em alfa hélice dupla, apresentando similaridade com proteínas do tecido humano, como a miosina cardíaca, a tropomiosina, a queratina, a vimetina e a laminina. É a proteína mais imunogênica do estreptococo, possuindo também propriedades antifagocitárias. O aspecto fibrilar da proteína M teria importância na fisiopatologia da FR, pois proteínas fibrilares só conseguem manter esta forma em virtude de uma disposição específica de seus domínios hidrofóbicos e hidrofílicos, não permitindo muitas variações em sua composição. Consequentemente possuem sequências bastante semelhantes em vários organismos diferentes. Isso explicaria o grande número de homologias entre a proteína M e as do tecido do hospedeiro (CUNNINGHAM, 2000).

Tradicionalmente considera-se que o maior caráter reumatogênico de algumas cepas estreptocócicas esteja em função de determinados sorotipos da proteína M. Entretanto tais sorotipos não foram encontrados em certas populações com altas taxas de FRA e CRC (CARAPETIS; CURRIE, 1996).

Controvérsias a parte, considera-se que, em indivíduos geneticamente predispostos, a infecção pelo E β HGA provoca resposta imune exacerbada desencadeando a ativação de linfócitos T e B. Os linfócitos B produzem anticorpos contra o

estreptococo, mas por reação cruzada contra tecidos ricos em proteína M, fixam-se também nos tecidos do hospedeiro, iniciando processo inflamatório com recrutamento celular. A lesão do endotélio valvular expõe novas estruturas que são reconhecidas pelos linfócitos T infiltrantes como segmentos da proteína M do estreptococo (mimetismo antigênico), desencadeando reações auto-imunes com lesão tecidual. Também a produção de citocinas influencia de forma decisiva a resposta imune na FR. Citocinas inflamatórias do tipo Th1 (IFN- γ e TNF- α), produzidas pelas células no local da lesão, e a baixa produção da citocina reguladora IL-4 relacionam-se com a persistência e progressão da valvopatia reumática (GUILHERME *et al.*, 2007).

Pode-se perceber a influencia de fatores genéticos através das seguintes observações: a) apenas 0,1 a 3% das pessoas desenvolvem FRA após faringoamigdalite pelo E β HGA; b) a taxa de recidiva alcança índice de 50% naqueles que apresentaram surto anterior de FRA. Vários estudos vêm comprovando a associação entre marcadores genéticos relacionados aos antígenos HLA classe II na suscetibilidade à FR, devido à influência dessas moléculas nos fenômenos que desencadeiam a resposta imune (GUILHERME *et al.*, 2011).

A CRC resultará da cicatrização e organização das lesões decorrentes da pancardite desencadeada pela FRA. O envolvimento do endocárdio valvar na FRA leva ao aparecimento de pequenas vegetações de aspecto verrucoso, notadamente na linha de aposição das válvulas. São formadas de trombos contendo plaquetas e fibrina e estão cobrindo áreas de necrose focal fibrinóide. Isso possivelmente como resultado da deposição de fibrina em locais de erosão do endocárdio, fruto do

contato anormal de folhetos edemaciados pelo processo inflamatório. (SCHOEN; LEVY, 1994).

A cicatrização do processo inflamatório da FRA resultará em deformidades na histoarquitetura valvar. As alterações hemodinâmicas pela deformação valvar desencadearão novas lesões endocárdicas recorrentes, com mais deposição de fibrinas e plaquetas; assim haverá progressiva e crônica piora da lesão valvar, substrato para o desenvolvimento da CRC (FRASER; HAFJEJEE; COOPER, 1995; FRASER *et al.*, 1997).

A lesão patológica característica do acometimento cardíaco pela FR, o nódulo de Aschoff, normalmente não é visto no tecido valvar. Mais frequentemente identificado no miocárdio, tornando-se aparente aproximadamente cinco semanas após surto de FRA. Histologicamente, são áreas de necrose fibrinóide, rodeadas por macrófagos e agregados linfocitários contendo linfócitos T e B (Figura 1) (FRASER; HAFJEJEE; COOPER, 1995; FRASER *et al.*, 1997). Em virtude do longo intervalo entre a FRA e o diagnóstico da CRC, os nódulos de Aschoff são identificados em apenas 2% das necropsias de pacientes com CRC grave (ROBERTS; VIRMANI, 1978).

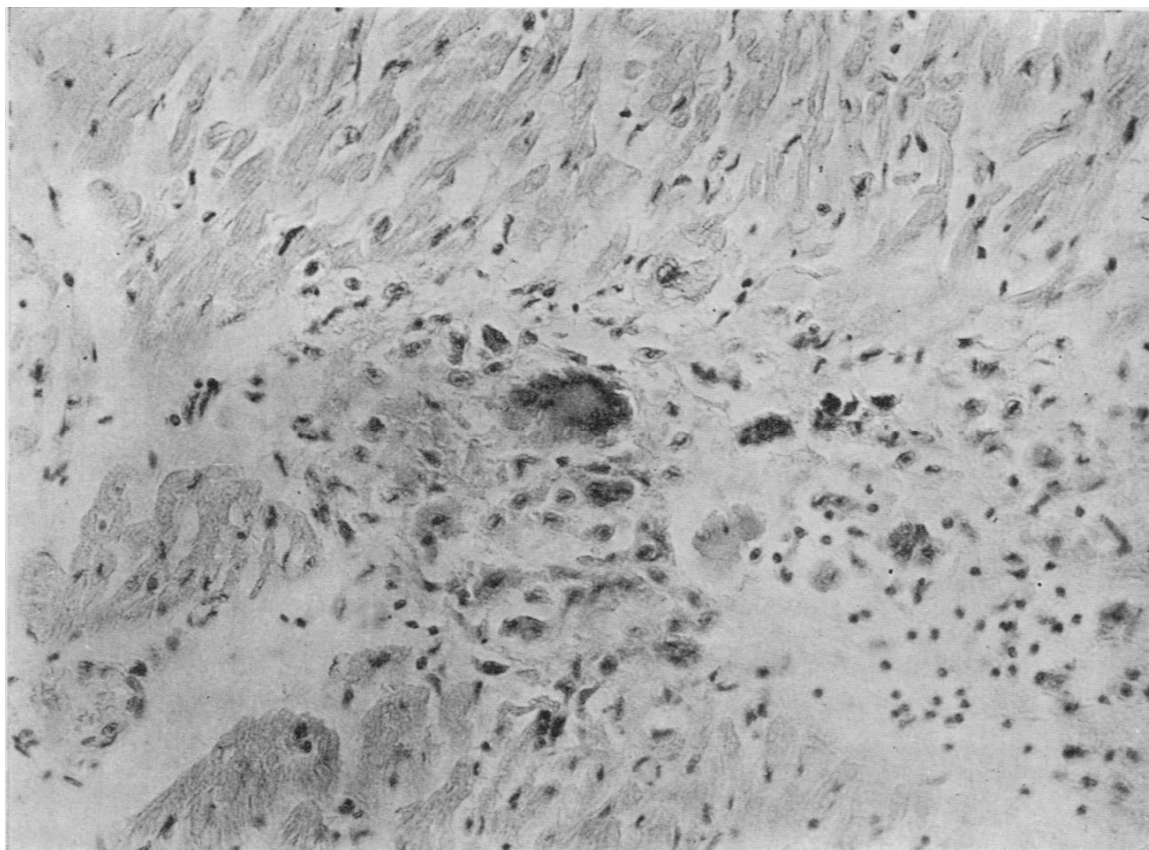


Figura 1 - Nódulo de Aschoff

Fonte: Aschoff L. The rheumatic nodules in the heart. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1939; 1:161-6.

Já a alteração macroscópica nas valvas cardíacas que fala a favor do diagnóstico de CRC é a fusão comissural associada à fibrose dos folhetos. Estes também podem sofrer espessamento, calcificação e retração, normalmente acompanhados de fusão das cordas tendíneas nas valvas átrio-ventriculares (FLIGNER; REICHENBACH; OTTO, 2004).

Normalmente as valvas funcionalmente com predomínio de estenose apresentam mais fibrose, calcificação e fusão comissural que aquelas funcionalmente mais regurgitantes. Estas tendem a mostrar maior retração e encurtamento, associado a menor grau de calcificação (FLIGNER; REICHENBACH; OTTO, 2004).

Embora na CRC ocorra envolvimento de múltiplas valvas, o acometimento das valvas cardíacas esquerdas usualmente é patológica e clinicamente mais grave que as do lado direito. Talvez isso se explique pela maior pressão a que as câmaras esquerdas estão submetidas e, portanto, da maior força de fechamento necessária, ocasionando maior grau de lesão endotelial. Normalmente na CRC a valva mitral está quase sempre acometida, sendo que a apresentação mais comum é o seu acometimento isolado, seguido pela associação com o acometimento valvar aórtico. A valva tricúspide é menos afetada, normalmente em conjunto com a mitral, com ou sem acometimento aórtico. O acometimento valvar pulmonar é raro (SCHOEN; LEVY, 1994).

A CRC responde pela enorme maioria dos casos de EM. A aparência da valva mitral em “boca de peixe” decorre da fusão comissural pela fibrose produzindo um pequeno orifício (Figura 2). Variáveis graus de calcificação, às vezes difusa, outras vezes nodular, podem ocorrer como resultado de mudanças degenerativas sobrepostas (CANVER *et al.*, 2000). Embora a EM constitua o achado patológico mais freqüente na CRC, a valva mitral também pode trazer componente regurgitativo, caso a alteração predominante seja a retração e encurtamento dos folhetos e cordas tendíneas. O grau de acometimento atrial varia, mas pode haver importante dilatação do AE na vigência da combinação estenose e regurgitação (FLIGNER; REICHENBACH; OTTO, 2004).

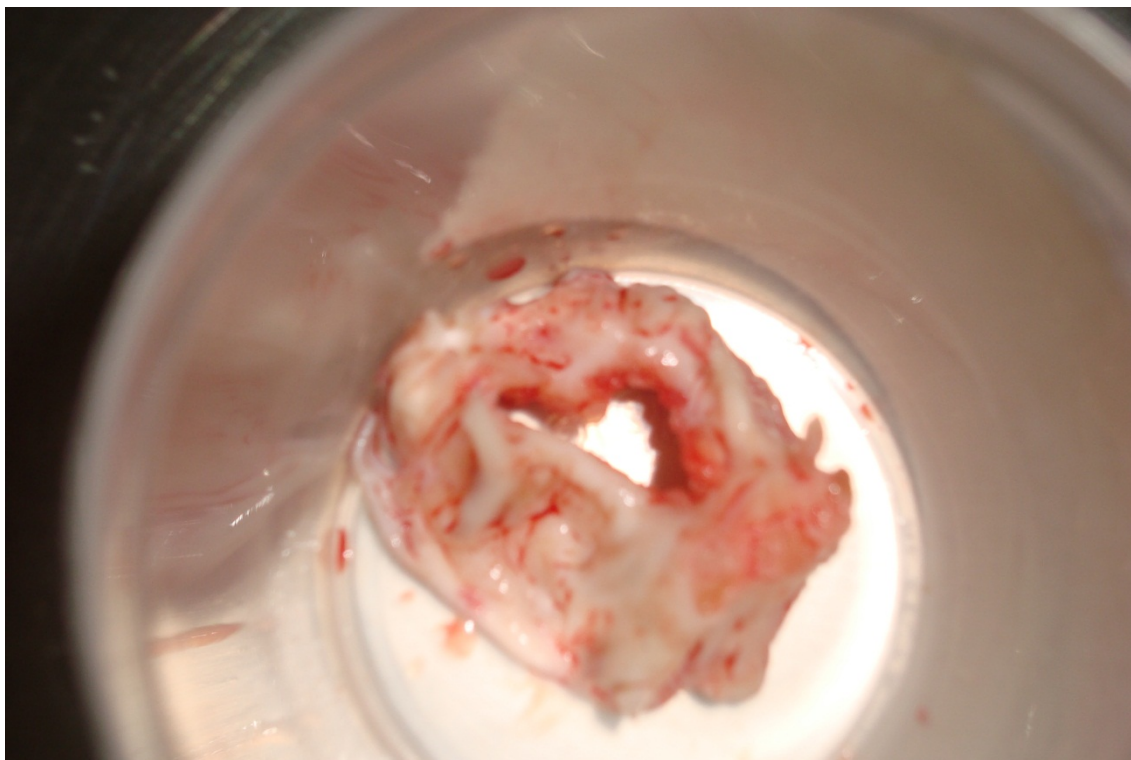


Figura 2 - Cardiopatia reumática crônica: valva mitral em “boca de peixe”

Fonte: imagem gentilmente cedida pelo Dr. Renato Bráulio (Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Hospital das Clínicas da UFMG).

O acometimento valvar aórtico na CRC normalmente causa estenose, caracterizada pela fusão de uma ou mais comissuras, acompanhado de vários graus de fibrose e calcificação das cúspides. O aspecto clássico é a fusão comissural das três comissuras e orifício triangular aórtico central, além de calcificação acometendo a bordas das cúspides. Semelhante à mitral, variáveis graus de retração das cúspides resultarão em componente regurgitativo, também normalmente central (FLIGNER; REICHENBACH; OTTO, 2004).

A aparência da estenose tricúspide assemelha-se à da mitral em muitos aspectos, tais como o espessamento difuso de seus folhetos, a fusão comissural, fusão e o encurtamento das cordas tendíneas, embora o acometimento do aparato subvalvar tricúspideo tenda a ser menos intenso. Ao contrário do acometimento valvar mitral

na CRC, no tricuspídeo normalmente não há calcificação significativa (WALLER; HOWARD; FESS, 1995b).

O acometimento da valva pulmonar na CRC é raro, sempre acompanhado do envolvimento de outras valvas. O aspecto assemelha-se ao acometimento da tricúspide, marcado por espessamento e fusão comissural, porém com nenhuma ou mínima calcificação (WALLER; HOWARD; FESS, 1995a,).

2.2.3 Quadro clínico / história natural

A FRA se manifesta como combinação de febre, poliartrite, cardite, coréia, eritema marginado e nódulos subcutâneos em indivíduo geneticamente predisposto. Inicia-se aproximadamente três semanas após faringoamigdalite pelo E β HGA (frequentemente oligossintomática ou assintomática), não tratada ou tratada inadequadamente (CARAPETIS *et al.*, 2005; CARAPETIS, 2012). O quadro clínico da FRA varia, podendo ser afetado pela automedicação (principalmente uso indiscriminado de anti-inflamatórios), ou pelo atraso em procurar o atendimento médico. Os critérios diagnósticos fundamentam-se no trabalho de Jones que, em 1944, descreveu as principais características clínicas da FRA. Desde então, tais critérios vem sendo modificados e revisados com a finalidade de se tornarem mais rigorosos (MARIJON *et al.*, 2012) (Quadro 1). O diagnóstico é clínico, não existindo sinal patognomônico ou exame específico. Os exames laboratoriais, apesar de inespecíficos sustentam o diagnóstico do processo inflamatório e da infecção estreptocócica (Sociedade Brasileira De, 2009).

Quadro 1: Critérios de Jones modificados

Critérios maiores	Critérios menores
Cardite	Febre
Artrite	Artralgia
Coreia de Sydenham	Elevação dos reagentes de fase aguda (VHS, PCR)
Eritema marginado	Intervalo PR prolongado no ECG
Nódulos subcutâneos	
Evidências de infecção pelo estreptococo do grupo A por meio de cultura de orofaringe, teste rápido para EBGA e elevação dos títulos de anticorpos	

Fonte: Arq Bras Cardiol 2009; 93(3 supl 4): 1-18.

O pico de incidência da FRA encontra-se na infância, por volta dos 5 a 14 anos. Normalmente há febre com temperaturas iguais ou maiores que 38° graus Celsius. Para alguns apenas a presença, e não a magnitude da febre, deveria ser considerada a fim de ser incluída como critério menor, tendo-se em vista que, não raro, o paciente acaba sendo medicado antes que a temperatura seja tomada. Normalmente a artrite é o achado mais precoce, presente em 60 a 80% dos pacientes, sendo normalmente dolorosa e migratória, afetando preferencialmente as grandes articulações (CARAPETIS *et al.*, 2005). A coréia de Sydenham constitui a manifestação neurológica típica da FRA. Consiste na tríade: movimentos involuntários, labilidade emocional e hipotonia. Sua proporção varia consideravelmente de 7 a 28% dos pacientes. Em geral tem início tardio, ocorrendo de um a seis meses após a infecção estreptocócica, motivo pelo qual pacientes com coréia raramente referem história de estreptococcia (MASSELL, 1997a; SPINA, 2008; CARAPETIS, 2012). As manifestações cutâneas são características da

doença, embora raras. Os nódulos subcutâneos constituem formações com diâmetro médio de 1 cm, surgindo em superfícies extensoras, sobre tendões e couro cabeludo (SPINA, 2008). Quando presentes, principalmente quando múltiplos, guardam estreita correlação com a presença de cardite grave. Há consenso de que provavelmente existem vários tipos de eritemas correlacionados com FRA, embora todos raramente observados. Contudo, o único considerado manifestação definitiva da FRA é o eritema marginado (MASSELL, 1997a). Caracteriza-se por máculas róseas, confluentes, bordas eritematosas e centro claro, em regressão, não pruriginoso e sem descamação, motivo pelo qual facilmente passa despercebida. Ocorre no tronco e raiz dos membros (SPINA, 2008).

A cardite ocorre poucas semanas após a infecção inicial em aproximadamente 50% dos pacientes com FRA. Apresenta-se como valvulite, algumas vezes combinada com pericardite (MARIJON *et al.*, 2012). A associação com miocardite ainda não foi adequadamente comprovada (KAMBLOCK *et al.*, 2003). Os sinais clínicos normalmente encontrados são: taquicardia sinusal (particularmente sua persistência no período noturno), diminuição da primeira bulha relacionada ao aumento do intervalo PR ao ECG. A ausculta cardíaca revela sopro de regurgitação mitral, cuja gravidade varia de leve a importante, às vezes mal tolerado, podendo estar associado a sinais de insuficiência cardíaca esquerda ou direita. Dor torácica, atrito pericárdico transitório e derrame pericárdico ao ecocardiograma denotam o envolvimento pericárdico quando presentes. A radiografia de tórax pode mostrar aumento da área cardíaca e / ou sinais de insuficiência cardíaca (MARIJON *et al.*, 2012).

Na presença de nova faringoamigdalite pelo EβHGA, após o primeiro episódio de FRA, na ausência de tratamento ou profilaxia adequados, todo o quadro pode ser reiniciado caracterizado as recorrências da doença. Tendem a mimetizar as manifestações do primeiro surto, sendo frequentes nos cinco primeiros anos da doença (FEINSTEIN; SPAGNUOLO, 1960). Deve-se fazer menção também à cardite subclínica, onde pacientes na fase aguda com artrite e/ou Coréia, mas com exame clínico normal do aparelho cardiovascular, apresentam alterações ecocardiográficas sugestivas de cardite (SPINA, 2008).

Mais de 60% dos pacientes que tiveram com cardite pela FRA desenvolverão CRC. Além disso, há um contingente com a denominada cardite silenciosa, onde o paciente com lesão valvar bem estabelecida, sem outras manifestações da FRA e que não procura atenção médica na fase aguda, evolui também com CRC. O início dos sintomas na CRC, geralmente a dispneia, aparece entre 20 e 50 anos de idade, havendo predominância do sexo feminino. O diagnóstico se baseia na presença de sopro cardíaco à ausculta (CARAPETIS, 2012). Nos estágios iniciais, o sopro de insuficiência mitral é o mais comum (SANYAL *et al.*, 1974). A EM, assim como a lesão mista (dupla lesão mitral) desenvolver-se-ão como resultado de valvulite persistente ou recorrente pela fusão das comissuras valvares (MARCUS *et al.*, 1994; OTTO, 2004). A insuficiência mitral pode permanecer assintomática por anos, resultado de dilatação compensatória do átrio e ventrículo esquerdos, antes da disfunção ventricular esquerda. Na CRC, vários graus de insuficiência aórtica estão frequentemente associados à insuficiência mitral, mas aquela pode ocorrer de forma isolada. A insuficiência tricúspide é frequentemente funcional, em decorrência da hipertensão pulmonar e dilatação das câmaras direitas pela estenose mitral (OTTO,

2004. Insuficiência valvar pulmonar ou tricúspide quando isoladas não constituem achados clássicos da doença cardíaca reumática (MARIJON, 2012). De maneira geral, a história natural da CRC levará à insuficiência cardíaca importante, na ausência de intervenção apropriada. Quando o diagnóstico é tardio e a dilatação e a disfunção miocárdica encontram-se avançadas, não raro a intervenção cirúrgica torna-se contra-indicada (WISENBAUGH *et al.*, 1994). A CRC também pode se apresentar na forma de complicações tais como arritmias atriais, eventos embólicos ou endocardite infecciosa (CARAPETIS, 2012).

2.2.4 Epidemiologia

Atualmente a incidência global da FRA é estimada em 471000 casos por ano, sendo 336000 em crianças entre 5 e 14 anos (CARAPETIS *et al.*, 2005). Sessenta por cento desse total (282000 casos) irão desenvolver CRC a cada ano. Já a prevalência mundial da CRC é estimada em 2,4 milhões de pessoas entre 5 e 14 anos e em 15,6 a 19,6 milhões, considerando-se todas as faixas etárias (CARAPETIS, *et al.*, 2005). Setenta e nove por cento dos indivíduos com CRC estão em países subdesenvolvidos (Figura 3). Apesar da distribuição universal, a FR possui marcada diferença nas taxas de incidência e prevalência, dependendo das condições sócio econômicas do local considerado (CARAPETIS, 2012). A maior prevalência encontra-se na África subsaariana (5,7 casos por 1000), entre os aborígenes australianos e neozelandeses (3,5 por 1000) e na Ásia central e meridional (2,2 casos por 1000). A mortalidade da CRC gira em torno de 1,5% ao ano, com predomínio dos óbitos em países subdesenvolvidos (CARAPETIS *et al.*, 2005;

SOCIEDADE BRASILEIRA DE,

2009).

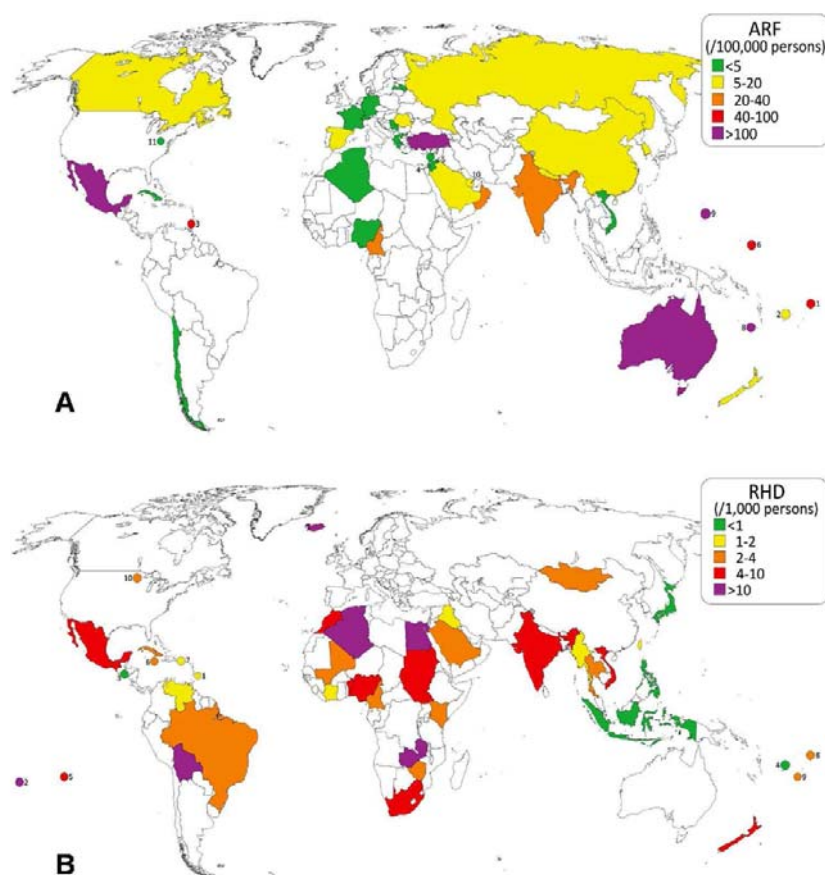


Figura 3 - Mapa demonstrando: (A) distribuição da febre reumática aguda (ARF) e (B) cardiopatia reumática crônica (RHD) no mundo, com base em dados de 1991 até o presente.

Fonte: Seckler MD, Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clinical Epidemiology* 2011; 3:67-84.

No Brasil, os dados epidemiológicos parecem imprecisos quanto ao poder de avaliar o real impacto da FR, tornando-se difícil estimar sua incidência em virtude dos poucos levantamentos estatísticos, todos de caráter regional, em geral nas regiões Sul ou Sudeste (SPINA, 2008; COSTA *et al.*, 2009). Além disso, apenas 2 a 3% daqueles com FRA atualmente necessitam de internação. A maioria pode ser conduzida em tratamento domiciliar, com seguimento ambulatorial. Desta feita, os números relativos às internações por FRA subestimam a magnitude do problema,

pois, para cada caso internado, deve haver um número maior de casos assintomáticos ou não diagnosticados (SPINA, 2008).

2.3 Estenose mitral na cardiopatia reumática crônica: aspectos diagnósticos clínicos e ecocardiográficos

Na imensa maioria dos casos, a FR constitui o fator etiológico responsável pela EM (CHANDRASHEKHAR; WESTABY; NARULA, 2009). Contudo, dependendo das características sócio-econômicas da região, a faixa etária dos pacientes e as características do acometimento mitral tendem a seguir padrões distintos: nos países subdesenvolvidos, os pacientes tender a ser jovens, muitas vezes necessitando de intervenções em idades mais precoces (CHANDRASHEKHAR; WESTABY; NARULA, 2009). Apresentam valvas mais flexíveis, propiciando melhores resultados após VMB (ARORA *et al.*, 2002). Por sua vez, nas nações desenvolvidas, os casos são raros e pacientes mais velhos. Apresentam maior número de comorbidades decorrentes da própria CRC, tais como arritmias atriais e acidente vascular encefálico (AVE), além de tendência a resultados subótimos pós VMB (IUNG *et al.*, 1995; KRASUSKI *et al.*, 2001). A razão dessa diferenciação geográfica (na realidade, sócio-econômica) da apresentação da EM na CRC associa-se ao número de recaídas (surto) da FRA, frequentes nos países subdesenvolvidos (KRASUSKI *et al.*, 2003; JOSWIG *et al.*, 1982).

Aspectos importantes da etiopatogenia da EM na CRC já foram descritos no item 2.2.2 desta tese. Mesmo assim vale ressaltar que, sendo a área mitral normal em torno de 4 a 6 cm², é raro gradiente transmitral patológico, a menos que tal área

seja menor que 2 cm^2 (CHANDRASHEKHAR; WESTABY; NARULA, 2009). Na CRC, a área valvar mitral diminui gradual e lentamente, cerca de $0,1$ a $0,3 \text{ cm}^2/\text{ano}$ (GORDON *et al.*, 1992). A sintomatologia, por conseguinte, tende a ser insidiosa, com dispneia progressiva, aliada à diminuição da capacidade de exercício. Em muitos casos, o paciente nega a existência de sintomas, apesar da limitação importante da capacidade funcional, lentamente reduzida para contrabalançar a diminuição da reserva cardíaca pela EM (RAVIN *et al.*, 1952).

Quando há queixas, os pacientes geralmente referem fadiga e diminuição da tolerância ao exercício. Sintomas provenientes da congestão pulmonar, secundários à elevação da pressão no AE, também são comuns incluindo dispneia durante exercício, dispneia paroxística noturna e edema pulmonar. Naqueles com hipertensão pulmonar secundária e disfunção ventricular direita, sintomas de insuficiência cardíaca direita podem predominar, incluindo edema periférico e distensão abdominal (OTTO, 2004).

No exame físico, o impulso apical normalmente encontra-se inalterado. O pulso arterial está normal ou diminuído em presença de baixo débito. Naqueles em fibrilação atrial, a onda “a” do pulso venoso desaparece. À ausculta cardíaca há hiperfonese de da primeira bulha (B1) e estalido de abertura seguido por sopro diastólico de baixa frequência (“ruflar diastólico”), com acentuação de sua ausculta ao final da diástole (reforço pré-sistólico). Entretanto, tais achados podem não estar presente em pacientes com hipertensão pulmonar grave, baixo débito ou com valvas muito calcificadas e com pouca mobilidade (CARABELLO, 2005).

A ecocardiografia constitui hoje o principal método diagnóstico complementar da EM, contribuindo para a avaliação da gravidade, descrição da morfologia valvar, além da avaliação e gradação de regurgitação mitral (quando existente). É importante também para a estimativa das pressões pulmonares, avaliação da repercussão da EM no AE e câmaras direitas, além do reconhecimento e avaliação de lesões porventura existentes em outras valvas (OTTO, 2004).

O melhor descritor da gravidade da EM é fornecido pelo cálculo da área valvar (Figura 4) Definida como a menor área transversal, anatômica ou funcional, na diástole. Diferente da estenose valvar aórtica, a EM comporta-se como orifício fixo, a despeito de mudanças em seu fluxo que ocasionam variações nos gradientes de pressão. Assim há pouca discrepância entre a área anatômica e a funcional no caso da valva mitral (CHANDRASHEKHAR; WESTABY; NARULA, 2009).

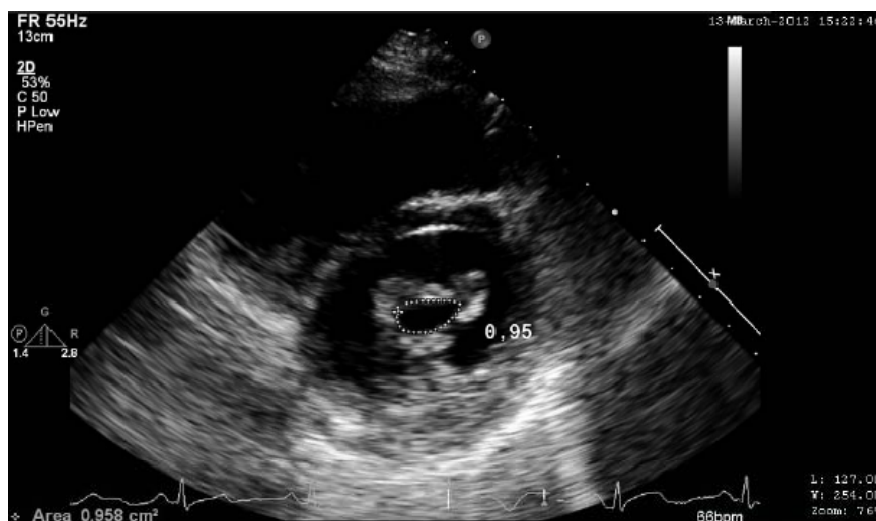


Figura 4 - Área valvar mitral pela ecocardiografia 2D

Fonte: arquivo pessoal do autor.

Outro método utilizado para se acessar a área valvar é o tempo de meia pressão (*pressure half time* ou PHT) medido através do Doppler. Trata-se do tempo

necessário para que o gradiente transvalvar máximo no início da diástole caia para a metade de seu valor inicial. Já foi demonstrado que há uma relação linear e inversa entre a área do orifício mitral e o PHT. Quando a área do orifício valvar é de 1 cm², o PHT é igual a 220 ms. Portanto, a área do orifício mitral pode ser calculada pela seguinte fórmula (HATLE; ANGELSEN; TROMSDAL, 1979):

$$\text{Área mitral} = 220/\text{PHT}$$

O PHT, entretanto, pode ter seus resultados afetados pela complacência ventricular esquerda e pela frequência cardíaca, sendo mais fidedigno em valvas nativas, virgens de intervenção (CHANDRASHEKHAR; WESTABY; NARULA, 2009).

O gradiente transmitral médio ao Doppler também é utilizado na avaliação da gravidade da EM. Contudo, sua informação tem menor valor que a área valvar, tendo-se em vista a dependência dos gradientes em relação ao fluxo e à volemia (OTTO, 2004).

Quadro 2 Classificação da gravidade da estenose mitral

Parâmetros	Leve	Moderada	Grave
Área valvar (cm ²)	>1,5	1,0 -1,5	<1,0
Gradiente médio (mmHg)	<5	5-10	>10
PSAP (mmHg)	<30	30-50	>50

PSAP: Pressão sistólica na artéria pulmonar

Fonte: VAHANIAN, A. *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*, v. 33, n. 19, p. 2451-2496, oct. 2012.

2.4 Ecocardiografia tridimensional

Em relação à avaliação pela ecocardiografia tridimensional (3D), deve-se antes chamar a atenção para o paradigma da ecocardiografia bidimensional (2D). O entendimento das estruturas cardíacas pelo 2D impõe a necessidade de abstração, a fim de se integrar uma série de imagens em duas dimensões, com o intuito de se compreender mentalmente a estrutura tridimensional do coração e a relação espacial de seus componentes. A quantificação dos volumes, massa e função das câmaras através do 2D baseia-se em modelos geométricos pré estabelecidos, sempre supondo que a forma da câmara aproxima-se da do modelo. Contudo, em situações de doença, é comum haver distorção da forma da câmara tornando pouco acuradas as suposições geométricas, assim como os parâmetros calculados a partir disso. A ecocardiografia 3D elimina a necessidade da reconstrução baseada em pressupostos geométricos sobre a forma das estruturas cardíacas, permitindo a construção de várias projeções, melhorando também a apreciação das relações entre as diversas estruturas cardíacas (WEINER; PICARD, 2012)

A ecocardiografia 3D representa nos dias atuais a maior inovação no campo do ultra-som cardiovascular. Os avanços tecnológicos possibilitaram a aquisição de imagens tridimensionais em tempo real, permitindo a visualização de estruturas cardíacas sob qualquer ponto de vista espacial. A utilidade da ecocardiografia 3D tem sido demonstrada na avaliação dos volumes e massa das câmaras, evitando erros baseados em pressupostos geométricos; na avaliação da função ventricular (regional e global), além de auxiliar na quantificação da dissincronia sistólica; na obtenção de imagens mais realísticas das valvas cardíacas; na avaliação

volumétrica de lesões regurgitantes e *shunts*, através do *color Doppler* tridimensional; e na ecocardiografia sob stress (LANG *et al.*, 2012).

A reconstrução pela ecocardiografia 3D requer a realização de uma série de etapas: a aquisição de dados volumétricos, o processamento e a análise da imagem (muitas vezes *off line*), seguida da reconstrução volumétrica tridimensional da região anatômica avaliada (DIAS *et al.*, 2011).

A ecocardiografia 3D em tempo real possui quatro modos de aquisição: 3D *live*, 3D *zoom*, 3D *full-volume* e 3D *color Doppler*. O 3D *live* é o comando utilizado para mudar a visualização de 2D para 3D em tempo real, possibilitando a observação da movimentação tridimensional, sem a necessidade de reconstrução “comandada ou guiada” pelo eletrocardiograma (*ECG-gated reconstruction*). O 3D *zoom* exibe um determinado volume de interesse em maior detalhamento, com ou sem o *ECG-gated reconstruction*. O *full-volume* engloba uma série de subvolumes sequencialmente adquiridos com o *ECG gated* criando um grande bloco volumétrico tridimensional. Por último, o 3D *color Doppler* associa as imagens tridimensionais da escala de cinza com o *color Doppler* (YANG *et al.*, 2008) (Figura 5).

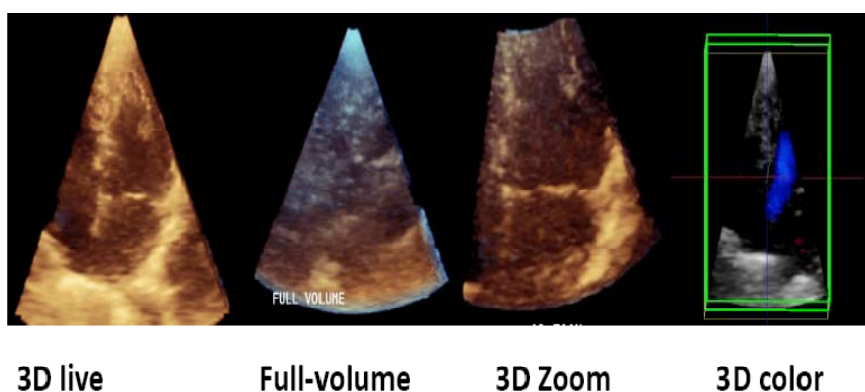


Figura 5 - Os quatro modos de aquisição da imagem pela ecocardiografia 3D

Fonte: arquivo pessoal do autor.

A terminologia hoje amplamente utilizada, denominada “em tempo real” (*real time*), é normalmente empregada para todos os atuais quatro modos de aquisição do 3D, distinguindo-os das tecnologias do passado. Porém deve-se mencionar que, na realidade, há dois tipos básicos de aquisição de imagens: aqueles que são verdadeiramente em tempo real (como o *live 3D*), e aqueles que utilizam o *ECG gated* para sincronizar subvolumes adquiridos sequencialmente com o ciclo cardíaco (como o *full-volume*). Estes na realidade são quase em tempo real, pois a totalidade da imagem somente estará disponível quando o tempo de captura (dois até sete batimentos cardíacos) for concluído (YANG *et al.*, 2008).

Há vantagens e desvantagens para cada tipo. O 3D *live* é limitado pelo seu setor angular mais estreito, muitas vezes não disponibilizando muitas informações em virtude da perda de resolução espacial em relação às estruturas adjacentes. Já o *full-volume*, sincronizado pelo ECG, permite a aquisição de setores angulares com maiores ângulos, com melhor *frame rate* (taxa de quadros) e melhora no delineamento das imagens. Entretanto, sua limitação consiste na ocorrência de artefatos de movimento, principalmente com o ritmo cardíaco irregular e na impossibilidade de realizar um breve período de apneia respiratória, importante para a aquisição. (YANG *et al.*, 2008)

Dessa forma o 3D *live* é recomendado para guiar procedimentos intervencionistas e em casos onde o volume de interesse é comportado pelo seu limitado setor angular. Em contra partida, o *full-volume* presta-se para as medidas volumétricas e estudos sobre a dissincronia (YANG *et al.*, 2008).

Contudo, segundo Dias *et al.*, a ecocardiografia 3D ainda apresenta limitações (DIAS *et al.*, 2011):

1. Necessidade de simplificação da visualização e armazenamento das imagens.
2. A largura do transdutor dificulta seu uso em pacientes com espaços intercostais estreitos.
3. No modo 3D *live* a profundidade pode não ser satisfatória. Assim algumas estruturas podem ser demonstradas apenas superficialmente.
4. Em alguns programas a aquisição do bloco volumétrico não é realizada em tempo real, sendo necessários vários batimentos para a reconstrução de um único ciclo cardíaco. Assim podem ocorrer artefatos de movimento ou respiração. A qualidade do bloco adquirido também depende do ritmo cardíaco.
5. A imagem 3D é muito dependente da qualidade das imagens 2D.
6. As medidas de distância e volumes são realizadas *off line*.
7. A velocidade do estudo Doppler é diferente da 2D convencional. Assim não pode ser medida.

2.5 A função atrial esquerda

A função atrial esquerda exerce papel chave na manutenção do desempenho cardíaco, em constante interdependência com o ventrículo esquerdo (VE). A função do átrio esquerdo (AE) modula o enchimento do VE exercendo funções de reservatório, de conduto e de bomba propulsora / intensificadora (*booster*). Ao mesmo tempo sofre influencia da função ventricular com tamanha intensidade que o

remodelamento atrial está relacionado ao remodelamento do VE (POPESCU *et al.*, 2004; ROSCA *et al.*, 2011). O AE é importante na manutenção do débito cardíaco, especialmente em situações de relaxamento ventricular alterado e diminuição da complacência do VE (MATSUDA *et al.*, 1983). Em situações de normalidade ou em estados patológicos, o entendimento sobre como cada fase da função mecânica do AE contribui para manter um volume de ejeção ventricular adequado torna-se importante (ROSCA *et al.*, 2011).

Durante a sístole ventricular e o tempo de relaxamento isovolumétrico, o AE funciona como um reservatório, recebendo sangue das veias pulmonares e estocando energia sob a forma de pressão. Esta função é modulada pela contração ventricular através da movimentação da base do VE durante a sístole, pela pressão sistólica ventricular direita transmitida através da circulação pulmonar e pelas propriedades do AE (relaxamento e rigidez da câmara) (BARBIER *et al.*, 1999).

Durante o enchimento rápido e lento (diástase) o AE funciona como conduto. O sangue é transferido do AE para o VE na vigência de pequeno gradiente de pressão durante a diástole inicial, fluindo passivamente das veias pulmonares para dentro do VE durante a diástase. A função de conduto é modulada pelas propriedades diastólicas do VE (relaxamento e pressão diastólica inicial) (TOMA *et al.*, 1987).

Já na diástole tardia o AE funciona como booster, aumentando o volume de ejeção ventricular em 20 a 30% em indivíduos normais, sendo que esse aumento é substancialmente maior na presença de alteração do relaxamento. A modulação dessa função é exercida pela complacência ventricular, pela pressão diastólica final

e, pela contratilidade intrínseca do miocárdio atrial (TOMA *et al.*, 1987).

Os pressupostos da lei de Frank-Starling também são aplicáveis para o AE. Há aumento do débito atrial quando do aumento do diâmetro, no intuito de se manter preservado o volume de ejeção (PAYNE *et al.*, 1971; ANWAR *et al.*, 2007). A função contrátil do AE tende a diminuir na presença de acentuada dilatação, quando o ponto ótimo da relação de Frank-Starling é excedido (ROSCA *et al.*, 2011) (Gráfico 1).

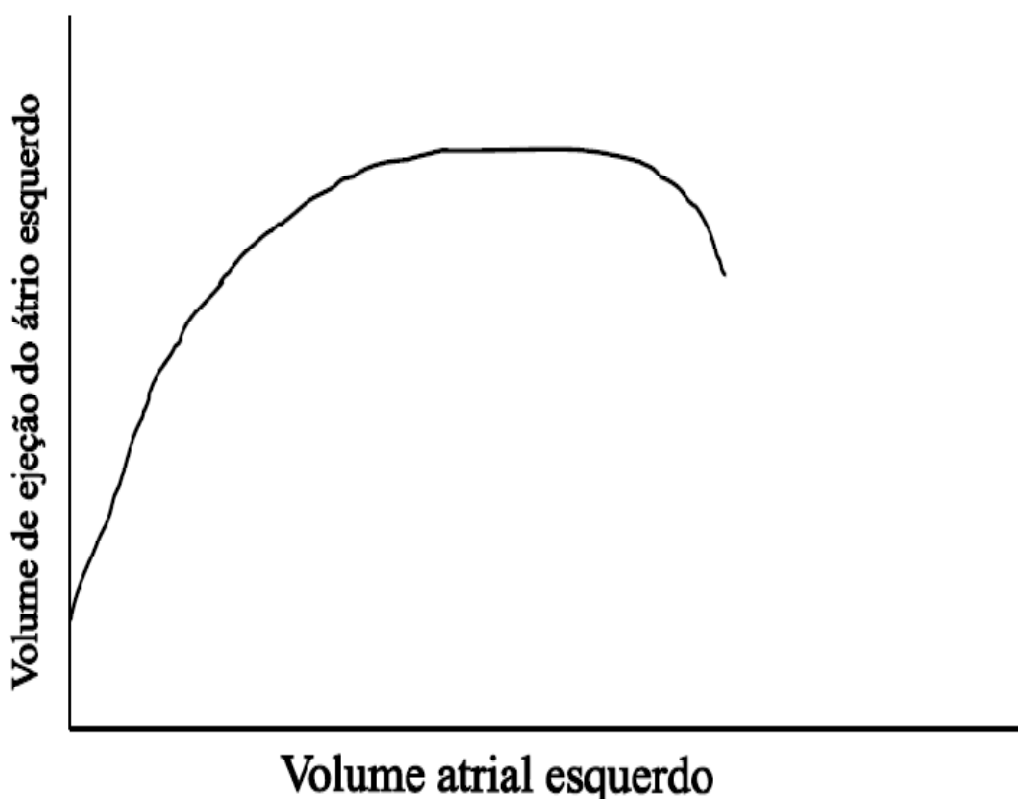


Gráfico 1 - Lei de Frank-Starling aplicada à mecânica do átrio esquerdo.

Fonte: desenho do autor. Baseado em: Rosca M *et al.* Heart 2011; 97:1982-89.

De forma geral, a variação volumétrica atrial esquerda ao longo do ciclo cardíaco está relacionada com as pressões de enchimento do VE. A primeira fase do

acoplamento hemodinâmico átrio-ventricular inicia-se imediatamente ao final do período de relaxamento isovolumétrico, quando a pressão ventricular cai a níveis abaixo dos encontrados no átrio, ocasionando a abertura da valva mitral. Essa fase denomina-se enchimento ventricular precoce, equivalendo, em condições normais, à maior parte da diástole ventricular. Como as pressões do AE e VE se equalizam, a velocidade do influxo atrioventricular sofre um alentecimento, fase do ciclo denominada de diástase. A retomada do enchimento ventricular requer novo gradiente de pressão entre as câmaras esquerdas, o que é obtido por meio da contração atrial ativa (CAMPOS FILHO *et al.*, 2011).

A curva pressão-volume constitui forma representativa para a caracterização da função mecânica do AE, variando em diferentes condições hemodinâmicas (ROSCA, *et al.*, 2011) (Gráfico 2). Ela forma uma dupla alça (*loop*): uma alça correspondendo ao enchimento atrial (*V loop*), e a outra, ao esvaziamento passivo e ativo (*A loop*).

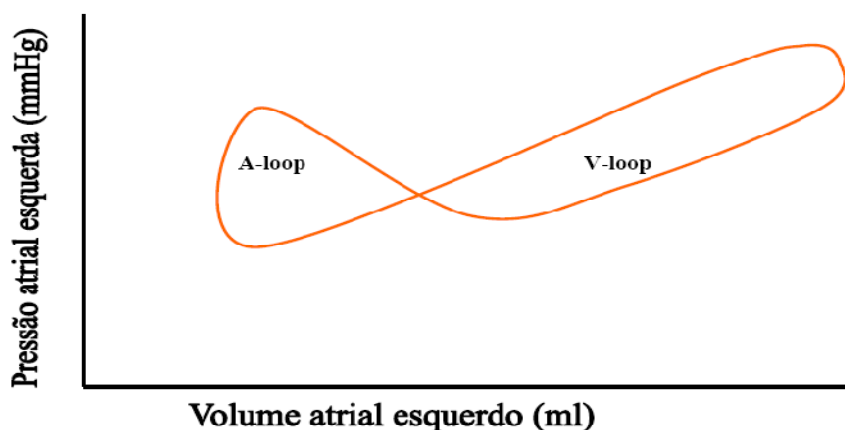


Gráfico 2 - Curva de pressão volume mostrando o “A loop” representando a contração atrial (booster) e o “V loop” representando a função de reservatório (gráfico à direita).

Fonte: desenho do autor. Baseado em: Rosca M *et al.* Heart 2011; 97:1982-89.

2.5.1 Avaliação ecocardiográfica da função atrial esquerda

A obtenção da curva pressão-volume descrita na Figura 7 requer medidas invasivas, limitando seu uso a estudos experimentais. Por outro lado, a ecocardiografia vem progressivamente se tornando importante método de avaliação da função do AE, considerando-se sua simplicidade, disponibilidade e caráter não-invasivo. Existem vários parâmetros ecocardiográficos, variando desde aqueles derivados de métodos convencionais como o Doppler pulsado e a ecocardiografia 2D até novas tecnologias, como a estimativa dos volumes atriais pela ecocardiografia 3D e da deformação do miocárdio atrial pelo *strain*. A seguir será feita uma descrição de tais métodos. Os aspectos sobre a ecocardiografia 3D, objeto desta tese, mereceram subitem próprio, colocado em seguida.

A velocidade da onda A e o valor da integral da velocidade pelo tempo (VTI) do fluxo mitral ao Doppler espectral refletem a função de booster do AE. A fração atrial calculada como a relação entre o VTI da onda A e o VTI do fluxo diastólico transmitral, representando a porcentagem de enchimento ventricular durante a contração atrial, pode ser utilizada como medida da função contrátil do AE.

- Fração atrial: $\text{VTI onda A} / \text{VTI fluxo mitral}$

Suas limitações estão na dependência da frequência cardíaca, arritmias e condições de carga (MANNING *et al.*, 1994).

As ondas sistólica (S), diastólica (D) e o reverso atrial (A), obtidas pelo Doppler

pulsado das veias pulmonares são determinados pelas mudanças de pressão no AE durante o ciclo cardíaco (Figura 6). Teoricamente podem representar as funções de reservatório, conduto e *booster*. Entretanto, tais parâmetros são altamente dependentes das propriedades diastólicas do VE (APPLETON, 1997). Um aumento na duração da onda A pode estar mais relacionado ao aumento da pressão diastólica final do VE que, propriamente, um aumento no desempenho da função de *booster* (ROSCA *et al.*, 2011).

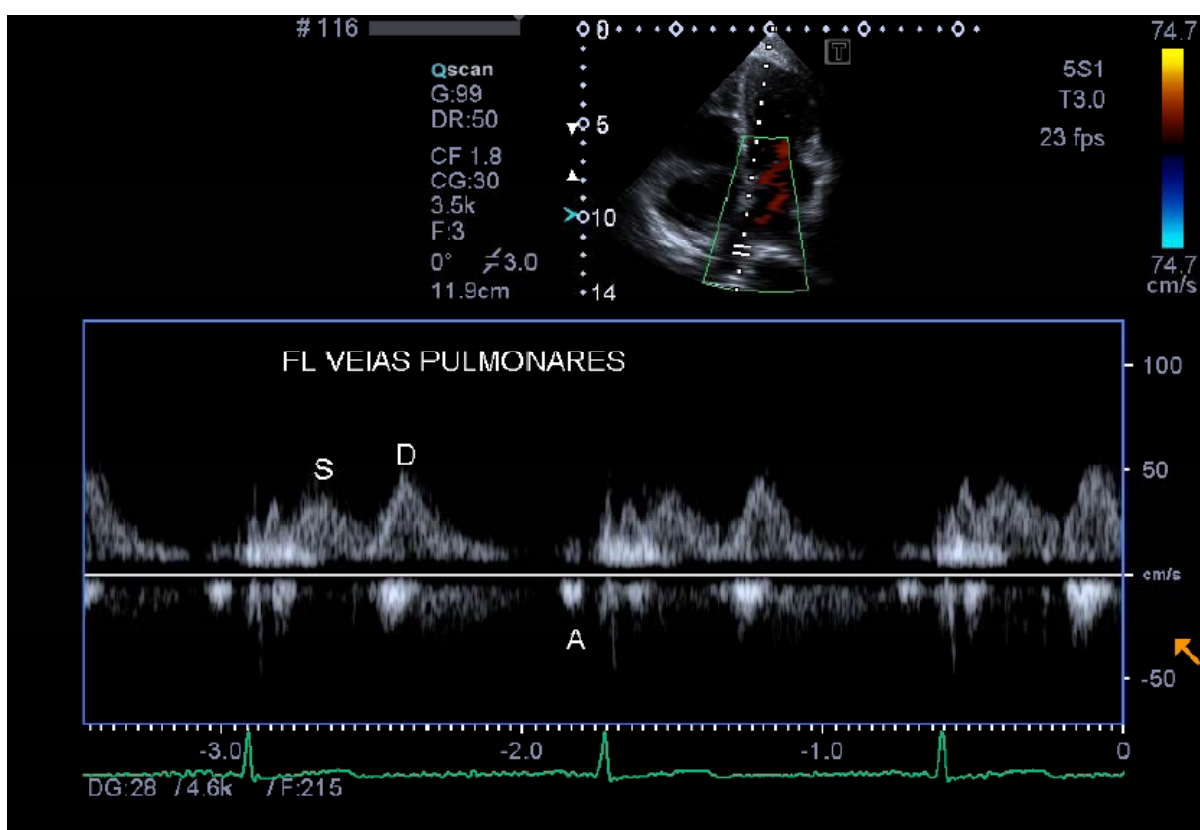


Figura 6 - Fluxo em veia pulmonar pelo Doppler pulsado. S- onda sistólica, D – onda diastólica, A – reverso atrial
Fonte: arquivo pessoal do autor

A força de ejeção atrial representa a força exercida pelo AE para impulsionar o sangue através da valva mitral para dentro do VE, durante a sístole atrial. Foi idealizada de acordo com o princípio da física newtoniana no qual força (em *dynes*)

é igual ao produto da massa pela aceleração (BLUME *et al.*, 2011). Portanto, a força de ejeção atrial é calculada como o produto entre a massa e aceleração do sangue passando através do anel mitral durante a fase de aceleração da sístole atrial (MANNING *et al.*, 1993). Em termos práticos, define-se massa como o produto entre a densidade do sangue ($\rho = 1,06 \text{ g/ m}^3$) e o volume deste passando através do orifício mitral durante a ejeção atrial. Considerando-se também que a curva ascendente da onda A ao Doppler é quase plana e a sua aceleração praticamente constante, tem-se a fórmula:

- Força de ejeção atrial (*dynes*): $0,5 \times 1,06 \times \text{área do anel mitral} \times (\text{vel. pico da onda A})^2$

Todavia, a reprodutibilidade, robustez o valor incremental da força de contração atrial ainda não estão bem definidos na literatura (ROSCA *et al.*, 2011).

O método ecocardiográfico mais utilizado na avaliação da função do AE baseia-se na medida da variação volumétrica ao longo do ciclo cardíaco, já validada na literatura (ITOH *et al.*, 1995; TRIPOSKIADIS *et al.*, 1995; STEFANADIS *et al.*, 2001). Sabe-se, de antemão, que análise volumétrica do tamanho do AE constitui método mais acurado que a simples medida de suas dimensões lineares (LESTER *et al.*, 1999). O ecocardiograma tende a subestimar o volume atrial esquerdo, quando comparado à ressonância nuclear magnética (RNM) ou à tomografia computadorizada (TC). Entretanto, a questão fundamental é identificar um método de avaliação reprodutível, simples, não invasivo e custo efetivo que possa ser utilizado na prática clínica, tanto na avaliação transversal, quanto para seguimento.

Na atualidade, a ecocardiografia constitui o único método que preenche todos esses requisitos. Assim, pequenas diferenças de volume obtido pela ecocardiografia, comparado a outros métodos de imagem, são clinicamente irrelevantes quando se raciocina que a medida de interesse será confrontada com valores de normalidade obtidos pelo mesmo método, utilizando-se a mesma metodologia (BLUME *et al.*, 2011).

Os diversos volumes do AE são obtidos em diferentes pontos do ciclo cardíaco: o volume máximo do AE (Vol_{max}) é mensurado no final da onda T do ECG, pouco antes da abertura da valva mitral; o volume mínimo (Vol_{min}), quando do fechamento da valva mitral, no complexo QRS; e o volume precedendo a contração atrial (Vol_{pre-A}), no começo da onda P do ECG (ROSCA *et al.*, 2011). Tradicionalmente, a estimativa dos volumes é feita pela ecocardiografia 2D nos cortes apicais quatro e duas câmaras, utilizando-se tanto o método biplanar de área comprimento, quanto o método biplanar de Simpson. Ambos os métodos são considerados satisfatórios apesar de baseados em fórmulas matemáticas (TRIPOSKIADIS *et al.*, 1995; LANG, *et al.*, 2005). Os valores normais, indexados pela superfície corporal, são: $Vol_{max} = 22 \pm 5-6 \text{ ml/m}^2$; $Vol_{min} = 11 \pm 4 \text{ ml/m}^2$; e $Vol_{pre-A} = 15 \pm 5 \text{ ml/m}^2$ (PAYNE *et al.*, 1971; GUTMAN *et al.*, 1983; THOMAS *et al.*, 2002; ABHAYARATNA *et al.*, 2008). Com esses três volumes que refletem as funções atriais ao longo do ciclo cardíaco (reservatório, conduto e *booster*) vários outros parâmetros são calculados (Quadro 3 e Figura 7):

- Volume de esvaziamento total do AE: definido como o Vol_{max} menos o Vol_{min}
- Fração de esvaziamento total do AE: definida como a relação entre o volume de esvaziamento total do AE pelo Vol_{max} .

- Volume de esvaziamento passivo do AE: definido como o Vol_{max} menos o Vol_{pre-A} .
- Fração de esvaziamento passivo do AE: definida como a relação entre o volume de esvaziamento passivo do AE pelo Vol_{pre-A} .
- Volume de esvaziamento ativo do AE: definido como o Vol_{pre-A} menos o Vol_{min} .
- Fração de esvaziamento ativo do AE: definida como a relação entre o volume de esvaziamento ativo do AE pelo Vol_{pre-A} .
- Volume de conduto atrial: definido como o volume de ejeção do VE menos o volume de esvaziamento total do AE.

Quadro 3 Avaliação da função atrial esquerda durante o ciclo cardíaco e parâmetros derivados

Função do átrio esquerdo	Fórmula
Reservatório	
Volume de esvaziamento total	$Vol_{max} - Vol_{min}$
Fração de esvaziamento total	$(Vol_{max} - Vol_{min}) / Vol_{max}$
Conduto	
Volume de esvaziamento passivo	$Vol_{max} - Vol_{pre-A}$
Fração de esvaziamento passivo	$Vol_{max} - Vol_{pre-A} / Vol_{max}$
Volume de conduto atrial	$Vol \text{ ejeção VE} - (Vol_{max} - Vol_{min})$
Função de bomba	
Volume de esvaziamento ativo	$Vol_{pre-A} - Vol_{min}$
Fração de esvaziamento ativo	$Vol_{pre-A} - Vol_{min} / Vol_{pre-A}$

Vol_{Max} : volume máximo do AE. Vol_{pre-A} : volume precedendo a contração atrial
 Vol_{min} : volume mínimo do AE.

Fonte: Blume GG *et al.* European Journal of echocardiography 2011; 12:421-30.



Vol max

Vol pre-A

Vol min

Figura 7- Análise quadro a quadro ao ecocardiograma bidimensional para a definição dos volumes atriais ao longo do ciclo cardíaco.

Fonte: fotos do arquivo pessoal do autor. Baseado em: Triposkiadis F, Wooley CF, Boudoulas H. The American Heart Journal 1990; 120 (1): 124-32.

O Doppler tecidual ou *Tissue Doppler imaging (TDI)* permite a quantificação das velocidades miocárdicas longitudinais proporcionando avaliação das funções sistólica e diastólica de maneira relativamente independente das condições de carga. Apresenta três grandes deflexões: velocidade do pico sistólico (onda S), o pico precoce da velocidade diastólica (onda E') e o pico tardio da velocidade diastólica (onda A') (ZHANG *et al.*, 2008) (Figura 8). Esta última, secundária à contração atrial, pode ser utilizada como marcadora de sua função (SOHN *et al.*, 1997). Ao contrário da onda E', a onda A' não sofre variação significativa quando se considera a parede septal ou lateral (LINDSTROM; WRANNE, 1999). Em pacientes com doenças cardíacas de várias etiologias acompanhadas de disfunção ventricular, a onda A' < 4 cm/s foi preditora de mortalidade (WANG *et al.*, 2003). Na insuficiência cardíaca correlacionou-se com a capacidade de exercício ($r = 0,35$, $P = 0,009$) (TERZI *et al.*, 2007). Entretanto, a onda A' proporciona informações apenas

da função global do AE, não se prestando à avaliação regional da função atrial (BLUME *et al.*, 2011). Para isso foi desenvolvido o *Color Tissue Doppler Imaging* (*color DTI*), validado tanto para a análise regional quanto global da função atrial (ZHANG *et al.*, 2008). O AE é dividido em segmentos onde amostras são posicionadas e os picos de velocidades de contração atrial obtidos simultaneamente após a onda P do ECG (BOYD *et al.*, 2008). Embora o *TDI* e o *color TDI* possam ser úteis na análise da função atrial, tais tecnologias são ângulo-dependentes e sofrem influência do movimento de rotação cardíaco e da contração de segmentos adjacentes. Essas limitações inerentes à técnica podem afetar a estimativa das velocidades (D'HOOGE, *et al.*, 2000; WANG *et al.*, 2008).

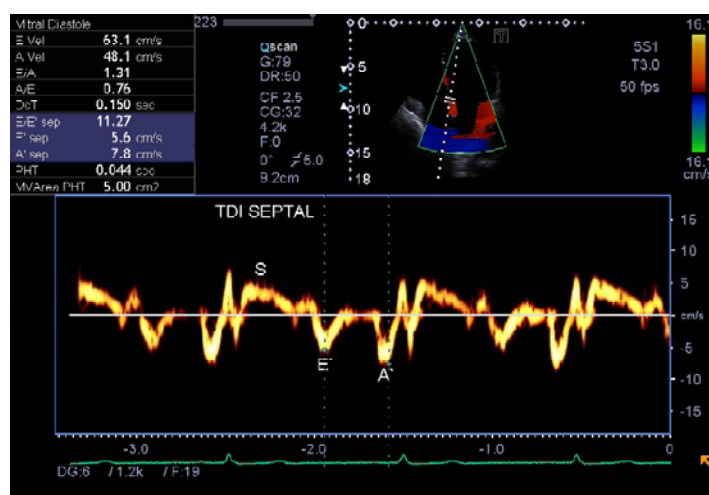


Figura 8 - *Tissue Doppler Imaging* do anel mitral septal. S pico sistólico, E' pico diastólico precoce, A' pico diastólico tardio.

Fonte: arquivo pessoal do autor

Através das técnicas de *strain* e *strain rate* obtêm-se dados sobre a deformação miocárdica, determinando-se o encurtamento e o alongamento do miocárdio atrial (Figura 9). O *strain rate* possui boa resolução temporal permitindo a quantificação dos três componentes da função atrial: *strain rate* sistólico atrial (*SrS*) para a função de reservatório, o *strain rate* diastólico atrial precoce para a função de conduto (*SrE*) e o *strain rate* diastólico atrial tardio (*SrA*) para a função contrátil (Sirbu, Herbots *et*

al., 2006). Ao contrário do *TDI* e *color TDI*, o *strain* e o *strain rate* são pouco afetados pela movimentação do coração e pela contração dos segmentos adjacentes (D'HOOGHE *et al.*, 2000; WANG *et al.*, 2008). Já foi constatado que o *SrS* está reduzido na insuficiência cardíaca diastólica e melhora na insuficiência cardíaca após a terapia de ressincronização (YU *et al.*, 2007; KURT *et al.*, 2009). Tal como o *TDI*, o *strain* sofre com a limitação técnica da ângulo-dependência. Além disso, sua realização demanda tempo, limitando seu uso rotineiro na prática clínica (ROSCA *et al.*, 2011).

Em contrapartida o *strain* e *strain rate* derivados do *speckle tracking* transpõem as limitações do *TDI*, pois prescindem de perfeito alinhamento do feixe ultrassônico, não sendo influenciados pela estruturas adjacentes ou contração de segmentos vizinhos (LEITMAN *et al.*, 2004). O *speckle tracking* constitui nova técnica baseada na análise da movimentação de marcadores acústicos naturalmente encontrados nas escalas de cinza do eco bidimensional (CAMELI *et al.*, 2009). Sua exequibilidade na avaliação da deformação longitudinal do AE já foi determinada (SIRBUS *et al.*, 2006). Todavia, a falta de uniformização entre os diferentes fabricantes no que diz respeito às metodologias de obtenção e aos valores de referência ainda constituem entraves para disseminação desta técnica (ROSCA *et al.*, 2011).

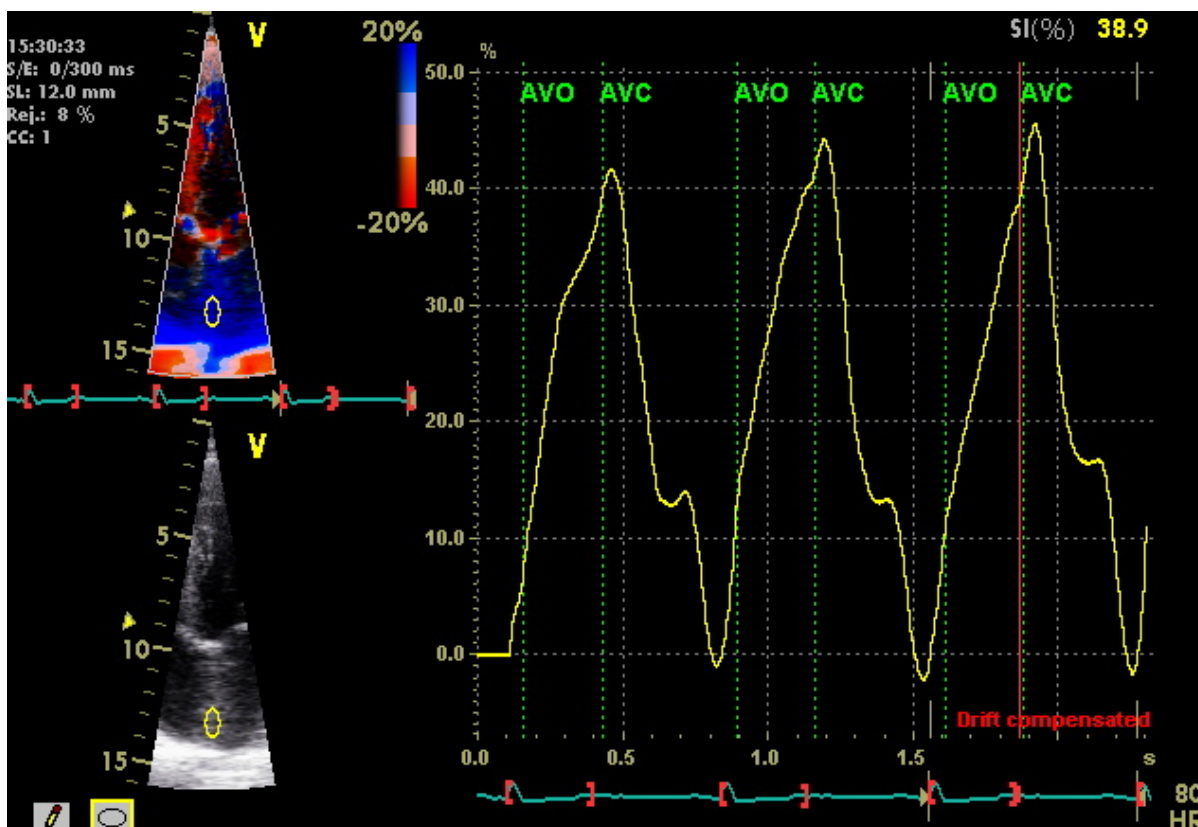


Figura 9 - *Strain* longitudinal ao nível do septo interatrial. AVO= aortic valve opening, AVC = aortic valve closure

Fonte: imagem gentilmente cedida pela Dra. Márcia Melo Barbosa

2.5.2 Avaliação da função atrial esquerda pelo ecocardiograma tridimensional

A avaliação volumétrica e funcional pela ecocardiografia 3D do AE tem ganhado espaço como metodologia de fácil aplicação. Recentemente o desenvolvimento de transdutores matriciais para aquisição de amostras piramidais tridimensionais em tempo real favoreceu o uso do ecocardiograma 3D na prática. A elaboração de algoritmos automáticos e semiautomáticos sem inferências geométricas também permitiu análise acurada das estruturas cardíacas. De forma geral, após a aquisição de um bloco piramidal *full volume* contendo o AE, faz-se necessária a identificação de pontos anatômicos de referência para a definição da superfície endocárdica atrial (CAMPOS FILHO, 2011). A maior parte dos trabalhos utiliza pontos localizados na

superfície atrial do ânulo mitral septal, lateral, anterior, posterior e o teto do AE, sendo necessária a exclusão automática ou manual das veias pulmonares e apêndice atrial esquerdo (ANWAR *et al.*, 2008) (Figura 10).

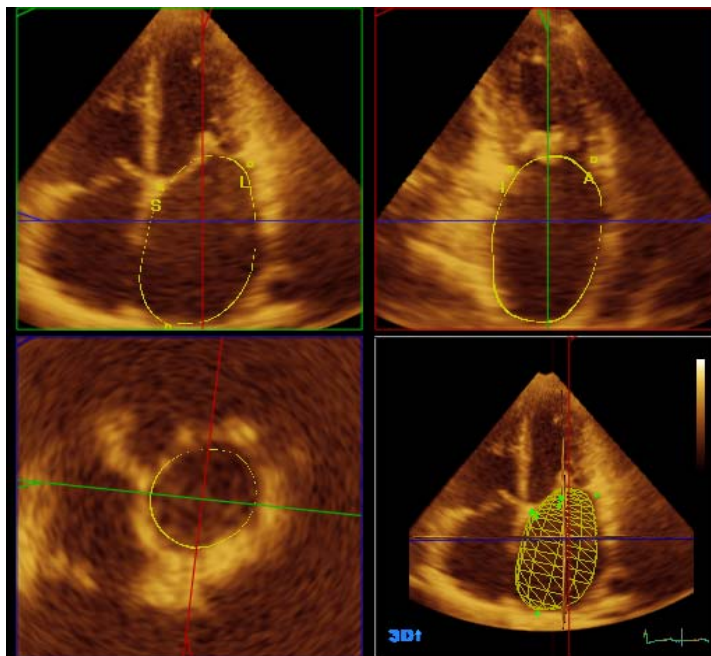


Figura 10 – Análise dos volumes e função atrial esquerda pela ecocardiografia tridimensional.

Fonte: arquivo pessoal do autor

Segundo Campos Filho *et al.* (2011), ainda não há padronização quanto ao valor normal do V_{\max} no final da sístole ventricular pela ecocardiografia 3D. Acredita-se que haja considerável influência da superfície corporal na dimensão atrial esquerda pela análise 3D, recomendando-se sempre a indexação deste volume pela superfície corpórea com o objetivo de corrigir possíveis variações individuais. Oliveira *et al.* (2008) compararam o volume e função do AE em pacientes com apneia obstrutiva do sono com uma população adulta hígida (grupo controle). O valor do V_{\max} na população normal foi de $18,5 \pm 5,5$ (OLIVEIRA *et al.*, 2008). Em outro estudo, Murata *et al.* (2008) definiram como normalidade V_{\max} de $19 \pm 6,2$ ml.

As medidas dos volumes do AE durante o ciclo cardíaco (Quadro 3) utilizando-se a ecocardiografia 2D demandam considerável tempo e, como já foi dito, estão propensas a erros em virtude da utilização de modelos geométricos. Desta feita, a modalidade 3D vem sendo eleita como a técnica ecocardiográfica de escolha para a análise dos volumes do AE, considerando a facilidade com que permite a quantificação dos volumes através das várias fases do ciclo cardíaco, da sua independência dos modelos geométricos, da pouca influência da orientação planar em seus resultados e da menor dependência da experiência do operador, pois utiliza a detecção automática da borda endocárdica (BADANO *et al.*, 2012; BADANO *et al.*, 2013). Em estudo multicêntrico avaliando 92 pacientes pelo ecocardiograma 2D e 3D com grande variação nos volumes de AE, observou-se que os volumes de AE obtidos pelo 3D foram mais acurados que os do 2D, tendo-se a RNM como padrão ouro de comparação ($r = 0,93$ vs. $r = 0,74$ para V_{max} ; $r = 0,88$ vs. $r = 0,82$ para V_{min}). A variabilidade inter e intraobservador do 2D e 3D para o V_{max} foram similares (7 a 12%), mas o 3D foi mais acurado na identificação do aumento atrial esquerdo que o 2D (índice de kappa = 0,88 vs. 0,71) (MOR-AVI *et al.*, 2012). Sabe-se que há uma tendência do ecocardiograma 3D em subestimar o volume atrial esquerdo em relação à RNM. Uma meta-análise mostrou que a existência de doença cardíaca parece aumentar a probabilidade de se subestimar os volumes, enquanto que a utilização de maior número de planos para a reconstrução 3D contrabalança o viés da doença (SHIMADA; SHIOTA, 2012). A atual tecnologia 3D também conta com aceitável resolução temporal, capaz de obter acurada medida dos volumes do AE durante o ciclo cardíaco, resolução esta não facilmente alcançada pela tomografia computadorizada (TC) ou pela RNM (BADANO *et al.*, 2013).

2.5.3 Avaliação ecocardiográfica da função atrial esquerda na estenose mitral reumática

Um dos primeiros parâmetros ecocardiográficos utilizado para a avaliação da função do AE foi o comportamento da força de ejeção atrial. Ela foi avaliada em estudo com 45 pacientes: 15 indivíduos com EM sintomática em ritmo sinusal (área valvar média de $0,9 \text{ cm}^2$), 15 com insuficiência cardíaca (fração de ejeção do VE $< 35\%$) e 15 normais. Não foi constatada diferença estatística entre os indivíduos normais e aqueles com EM (normais: $11,8 \pm 3,4$ x EM: $10,0 \pm 3,2$ kdynes, $p = \text{NS}$), enquanto que a força de contração atrial estava diminuída em indivíduos com insuficiência cardíaca ($6,4 \pm 1,3$ kdynes). Como este parâmetro expressa a função de *booster*, talvez só se altere significativamente em casos avançados de EM (STEFANADIS *et al.*, 1998).

Supondo que a função do AE na EM poderia ser mais bem compreendida caso o esvaziamento atrial passivo e ativo fossem estudados separadamente, Triposkiadis *et al.* (1990) analisaram pela ecocardiografia 2D os volumes atriais ao longo do ciclo cardíaco em 15 pacientes com EM e em 11 controles normais. Como era de se esperar, os V_{max} , $V_{\text{pre-A}}$ e V_{min} estavam aumentados naqueles com EM. Contudo, o primeiro achado notável deste estudo foi o de que nenhum dos parâmetros volumétricos ou de função atrial teve boa correlação com a área mitral (Quadro 4). Isso levou os autores a inferir que, após o desenvolvimento da EM, outros fatores que não área valvar podem estar influenciando a função do AE.

Quadro 4 Correlação entre parâmetros da função atrial esquerda e a área valvar mitral em 15 pacientes com estenose mitral avaliados pelo ecocardiograma 2D.

Parâmetros volumétricos e de função do átrio esquerdo	Coefficiente de correlação com a área valvar mitral (r)
Reservatório	
Vol _{max}	0,04
Conduto	
Fração de esvaziamento passivo	0,29
Booster	
Fração de esvaziamento ativo	0,26

Fonte: Triposkiadis F, Wooley CF, Boudoulas H. The American Heart Journal 1990; 120(1):124-32.

Também no estudo de Triposkiadis *et al.* (1990) não houve diferença entre o volume de esvaziamento passivo do AE entre pacientes com EM e voluntários normais (EM $15 \pm 9 \text{ cm}^3$ vs. normais $17 \pm 4 \text{ cm}^3$, $p = \text{NS}$). Já a fração de esvaziamento passivo do AE foi significativamente menor na EM ($0,13 \pm 0,08$ vs. $0,39 \pm 0,1$, $p < 0,0001$). O volume de conduto atrial não foi significativamente diferente entre indivíduos normais e com EM ($25 \pm 13 \text{ cm}^3$ vs. $20 \pm 12 \text{ cm}^3$). O $V_{\text{pre-A}}$ foi maior na EM ($17 \pm 5 \text{ cm}^3$ vs. $11 \pm 5 \text{ cm}^3$, $p < 0,05$). Porém, a fração de esvaziamento ativo do AE foi maior em indivíduos normais quando comparada aqueles com EM ($0,38 \pm 0,07$ vs. $0,19 \pm 0,08$, $p < 0,0001$). Considerando-se o volume de esvaziamento total do AE, não houve diferença entre os dois grupos (normais $28 \pm 5 \text{ cm}^3$ vs. EM $32 \pm 11 \text{ cm}^3$, $p = \text{NS}$). Entretanto, a fração de esvaziamento total do AE foi maior em indivíduos normais quando comparada com pacientes com EM ($0,62 \pm 0,07$ vs. $0,30 \pm 0,1$, $p <$

0,0001). Para facilitar o entendimento, os resultados foram expostos abaixo (Quadro 5):

Quadro 5 Comparação entre parâmetros volumétricos e de função atrial esquerda pelo ecocardiograma 2D entre 15 pacientes com EM e 11 indivíduos normais

Função do AE	Fórmula	EM	Normal	p
Reservatório				
Vol de esvaziamento total (cm ³)	$Vol_{max} - Vol_{min}$	32 ± 11	28 ± 5	NS
Fração de esvaziamento total	$(Vol_{max} - Vol_{min})/Vol_{max}$	0,30 ± 0,1	0,6 ± 0,07	<0,0001
Conduto				
Vol de esvaziamento passivo	$Vol_{max} - Vol_{pre-A}$	15 ± 9	17 ± 4	NS
Fração de esvaziamento passivo	$Vol_{max} - Vol_{pre-A} / Vol_{max}$	0,13 ± 0,08	0,39 ± 0,1	<0,0001
Vol de conduto atrial	$Vol_{ejeçãoVE} - (Vol_{max} - Vol_{min})$	20 ± 12	25 ± 13	NS
Booster				
Vol de esvaziamento ativo	$Vol_{pre-A} - Vol_{min}$	17 ± 5	11 ± 5	<0,05
Fração de esvaziamento ativo	$Vol_{pre-A} - Vol_{min} / Vol_{pre-A}$	0,19 ± 0,08	0,38 ± 0,07	<0,0001

Vol: volume (em cm³), NS = estatisticamente não significativo

Fonte: Triposkiadis F, Wooley CF, Boudoulas H. The American Heart Journal 1990; 120(1):124-32.

A análise dos resultados do trabalho de Triposkiadis *et al.* (1990) mostra que todas as alterações dos parâmetros volumétricos e de função do AE na EM em ritmo sinusal, em última análise, ajustam-se a fim de manter o volume de esvaziamento total do AE constante e, assim, manter o volume de ejeção do VE preservado.

O efeito da VMB sobre o comportamento dos parâmetros volumétricos e de função atrial esquerda foi estudado pela ecocardiografia 2D em 20 pacientes em ritmo sinusal com EM crítica. Houve redução dos volumes atriais (Vol_{max} , Vol_{pre-A} e Vol_{min}), aumento do volume de conduto atrial e do volume de esvaziamento total após a

VMB. Isso foi interpretado como melhora das funções de conduto e de reservatório após a VMB (BITIGEN *et al.*, 2006).

A importância da fração de esvaziamento ativo (*booster*) na EM é tema controverso. Sabe-se que a contribuição da sístole atrial ativa para o enchimento total do VE na EM em ritmo sinusal está reduzida, quando comparada a indivíduos normais. Isso se dá porque a contração intrínseca do átrio não consegue superar a obstrução mecânica, estando deprimida em virtude da elevação crônica do trabalho e estresse da parede (STOTT *et al.*, 1970; STEFANADIS *et al.*, 1998). Entretanto, a perda da contração atrial ativa com o início da FA parece ser menos responsável pela descompensação hemodinâmica em pacientes com EM do que o aumento rápido da resposta ventricular e a limitação do tempo de enchimento diastólico do VE pela própria FA (BOUDOULAS; BOUDOULAS *et al.*, 1995).

Em pacientes com EM assintomática, o *strain* bidimensional do pico sistólico do AE (que mede a função de reservatório) foi o melhor preditor de FA em uma análise multivariada que incluiu idade, volume do AE, área valvar e onda E' ao TDI (ANCONA *et al.*, 2013).

Poucos estudos avaliaram a função atrial esquerda na EM utilizando-se o ecocardiograma 3D. Valocik *et al.* (2012) analisaram a função mecânica do apêndice atrial esquerdo através do ecocardiograma transesofágico 3D, mostrando maior acurácia comparado à análise convencional através do ecocardiograma transesofágico 2D. Vieira *et al.* (2013) estudaram o remodelamento reverso do AE em pacientes com EM após a VMB através do ecocardiograma 3D, antes, 72 horas

e 12 meses após o procedimento. Conseguiram verificar a diminuição do Vol_{max} e aumento fração de esvaziamento total do AE.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivos gerais

- Estudar a função do átrio esquerdo (AE) em pacientes com estenose mitral (EM) reumática através do ecocardiograma tridimensional (3D)

3.2 Objetivos específicos

- Identificar fatores clínicos e ecocardiográficos associados à função do AE estimada pela ecocardiografia 3D nos pacientes com EM reumática.
- Comparar a função do AE de pacientes com EM em ritmo sinusal e fibrilação atrial (FA) com indivíduos saudáveis.
- Comparar as características clínicas e ecocardiográficas dos pacientes com EM em ritmo sinusal com os pacientes com FA.

4 METODOLOGIA

4.1 O estudo

Trata-se de estudo transversal que avaliou os fatores associados à função do AE em 163 pacientes com EM reumática provenientes do Ambulatório de Cardiologia do Hospital das Clínicas da UFMG e em 20 controles saudáveis. Para identificar os fatores relacionados à função do AE foram construídos modelos de regressão linear uni e multivariada, considerando a fração de esvaziamento do AE pela ecocardiografia 3D como medida da função do AE. Os exames foram realizados por dois observadores; a variabilidade intra e interobservador foi avaliada por através dos coeficientes de correlação intraclass e pelo método de Bland-Altman.

4.2 Cálculo do tamanho da amostra

O cálculo da amostra foi feito utilizando-se o software G Power, versão 3.1.0, considerando-se erro alfa de 0,05, beta de 0,10 (poder estatístico de 90%) e o tamanho do efeito de 0,087. Utilizando-se o modelo de regressão linear, considerando-se a FEAE a variável dependente e até 5 variáveis independentes, obteve-se uma amostra de 123 pacientes.

4.3 Seleção dos pacientes

Cento e oitenta e quatro pacientes foram inicialmente selecionados. Entretanto, 21 pacientes não preencheram os critérios de inclusão, como descrito abaixo:

- Em três detectou-se imagem compatível com trombo em átrio ou apêndice atrial esquerdos;
- Cinco apresentavam regurgitação mitral associada importante;
- Em três foi verificada regurgitação aórtica moderada ou importante;
- Sete eram diabéticos e/ou hipertensos;
- Um apresentava idade superior a 65 anos;
- Um era portador de bioprótese em posição aórtica;
- Um encontrava-se em tratamento quimioterápico para neoplasia intestinal.

Desta forma, 163 pacientes foram considerados elegíveis e participaram do estudo.

4.4 Aspectos éticos

O estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP-UFMG), parecer – 0376.0.203.000-11, tendo também a concordância da Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão do Hospital das Clínicas da UFMG (DEPE/HC-UFMG) (processo nº 105/11) (Apêndice A, Anexos A e B).

5 RESULTADOS (ARTIGO)

Left Atrial Function by Real-time 3-Dimensional Echocardiographic in Patients with Mitral Stenosis

Vinicius Tostes Carvalho¹, MD, Juliana Rodrigues Soares Oliveira¹, MD, Laura Alves de Souza Dias¹, Kamila Bessa Rievers¹, Luiz Guilherme Passaglia, MD, Timothy C Tan, MD, PhD[†], Paulo Cerqueira Junior², Antônio Luiz Pinho Ribeiro¹, MD, PhD, Maria Carmo Pereira Nune¹s, MD, PhD

Institutions

1: Post-Graduate Program in Infectious Diseases and Tropical Medicine, School of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

2: Statistical Department, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

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

Corresponding author: Maria Carmo P Nunes, MD, PhD
Departamento de Clínica Médica – UFMG,
Av. Professor Alfredo Balena 190, 30130 100 – Belo Horizonte, MG, Brazil.
Phone: +55 31 34099746 Fax: +55 31 34099437, Email: mcarmo@waymail.com.br

Financial Support: CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Brasília, Brazil), and FAPEMIG (Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de Minas Gerais, BH, MG, Brazil).

Abstract

Background: Rheumatic mitral stenosis (MS) leads to left atrial pressure (LAP) overload with subsequent atrial enlargement and dysfunction, predisposing to arrhythmias and embolic events. Left atrial (LA) function is a prognostic marker in diverse cardiovascular conditions, but not well studied in MS. This study was designed to assess the LA function by real-time three-dimensional echocardiography (RT3DE) in patients with MS.

Methods: A total of 163 patients with MS and 20 healthy controls were prospectively enrolled. LA volume and function were measured by three-dimensional transthoracic echocardiography (3DE). LA function was assessed by LA emptying fraction (LAEF), expressed as a percentage change in volume from maximum to minimum.

Results: The mean age was 42.7 ± 10.8 years, and 139 were women (85%). The majority of the patients were NYHA functional class I or II. Atrial fibrillation (AF) was present in 31 patients (19%). 3D LAEF was lower patients with MS in sinus rhythm compared to controls ($32.6 \pm 15.3\%$ versus $58.9 \pm 6.7\%$; $p < 0.001$), and lower in MS patients with AF compared to those in sinus rhythm ($19.9 \pm 8.7\%$ versus 32.6 ± 15.3 ; $p < 0.001$). By multivariable analysis, mitral valve (MV) area, the presence of AF, previous MV intervention, mean transmitral gradient and right ventricular (RV) function were independently associated with LAEF. In a subset of patients in sinus rhythm, mitral valve area, previous MV intervention, mean transmitral gradient, RV function and left ventricular (LV) ejection fraction were independently associated with LAEF.

Conclusions: LA function seems to be influenced by a combination of parameters including the severity of the stenosis, RV function, LV ejection fraction and longstanding disease. Assessing LA function by RT3DE could potentially be helpful for clinical decision-making.

Keywords: mitral stenosis, left atrial emptying fraction, real-time three-dimensional echocardiography

Introduction

Mitral stenosis (MS), a complication of rheumatic fever (RF), remains an important cause of morbidity in the developing world (1,2). Up to 30 million schoolchildren and young adults have chronic rheumatic heart disease worldwide, and nearly a third of these have MS (3). In developed nations MS is commonly found in patients who have emigrated from areas where RF is still endemic (4).

The LA pressure (LAP) overload in MS leads to remodeling, enlargement and dysfunction of the left atrium, which predisposes to development of atrial arrhythmias and systemic embolic events. Although LA remodeling predisposes to arrhythmias, LA size, and the severity of MS do not seem to be the only factors involved in the genesis of atrial arrhythmias. Some patients with severe MS have only mild or moderate atrial enlargement, whereas other with less severe disease have marked atrial dilation and AF (5).

LA function is a prognostic marker in diverse cardiovascular conditions, such as mitral regurgitation, heart failure and myocardial infarction (6-8). However, assessment of the left atrium is a challenge due to the lack of tools to evaluate its anatomy and performance accurately. Until recently, the hemodynamic state of the left atrium could only be assessed accurately using invasive techniques (9). RT3DE may represent an efficient method for assessment of LA function (10-12). Therefore, the purpose of this study was to assess the LA

function by RT3DE and identify the main associated factors of its function in patients with MS, in particular in the setting of sinus rhythm.

Methods

Study population

This prospective study examined 163 consecutive patients with rheumatic MS who were referred to a tertiary-care referral centre from 2009 to 2012. All patients had a comprehensive transthoracic echocardiogram as part of their clinical assessment. Patients with significant aortic valve disease, severe mitral regurgitation, presence of LA thrombus or suboptimal echocardiographic image quality were excluded. In addition patients with associated systemic diseases like hypertension and diabetes, that result in LA enlargement, were also excluded. Twenty healthy subjects with similar gender and age distribution as the cases, and normal standard echocardiograms with good quality images were selected as controls.

Written informed consent was obtained from all patients at the time of enrollment into the study. The study protocol was approved by the institutional clinical research and ethics committee.

Echocardiographic Evaluation

A standard transthoracic echocardiogram was performed according to recommendations of the American Society of Echocardiography (13). All measurements were performed by two investigators with 2D and 3D experience, blinded to the clinical data.

LV global systolic function was measured using the biplane Simpson's method (13). RV function was evaluated using the tissue Doppler tricuspid annular velocity, RV myocardial performance index and tricuspid annular motion (14,15). MV area was evaluated by 2D direct planimetry and the pressure half-time method, and the estimation of the diastolic pressure gradients were derived from the transmitral velocity flow curve using the simplified Bernoulli equation $\Delta P = 4v^2$. The assessment of MV anatomy was performed according to the Wilkins score (16). The tricuspid regurgitant velocity was recorded with continuous-wave Doppler imaging and utilized to determine the systolic pulmonary artery pressure (SPAP). Mean right arterial pressure was estimated from the inferior vena cava diameter and motion during respiration (17).

Assessment of LA volumes by RT3DE

The exams were performed using commercially available machines (IE 33, Philips Medical Systems, Andover, Massachusetts, United States) with digital storage-dedicated volumetric analysis software (QLab-Philips version 6.0) for offline measurement (Figure 1). Each 2D and 3D echocardiographic parameter was averaged from 3 consecutive cardiac cycles for subjects in sinus rhythm or 6 consecutive cardiac cycles in AF subjects. 2D LA width was measured during systole, in the long-axis view (anterior-posterior diameter) and 2D LA volume determined using the modified Simpson's rule from the apical two and four-chamber views at end-systole (13). 3D images of the LA were acquired using RT3DE and a X3-1 matrix transducer. Patients were positioned in the left lateral decubitus. Apical full-volume images were acquired during held respiration over 4 cycles. The 3D data were transferred to a workstation and further analysed offline using commercial software (Qlab). The image was

aligned in order to obtain the optimal border delineation of the left atrium in the far field. The 3D longitudinal axis was aligned parallel to the left atrium's axis. The 3D transverse axis was placed at the level of the left atrium where it crossed the 3D longitudinal axis, approximately at the left atrium's geometric center point. The maximum LA volume was measured at end systole, just before mitral valve opening where atrial volume was largest. Similarly, the minimum volume was measured at end diastole, before mitral valve closure, when the atrial volume was at its nadir. Semi automatic border tracing was performed in LA systole and diastole by marking 5 points in the atrial surfaces of the mitral annulus: septal, lateral, anterior, inferior and at the atrial superior dome point opposite the mitral annulus. The tracings were manually modified if correction was needed. The LA function was analyzed by measuring its reservoir function which was obtained by the estimation of its emptying fraction. The 3D LA emptying fraction (3D LAEF) was expressed as a percentage change in volume from maximum (LAVmax) to minimum (LAVmin) using the following equation: $(LAV_{max} - LAV_{min}) / LAV_{max} (10)$. Intra and inter-observer variability of 3D LAEF was assessed by the intra-class correlation coefficients and the Bland-Altman methods in 15 patients randomly selected from the cohort.

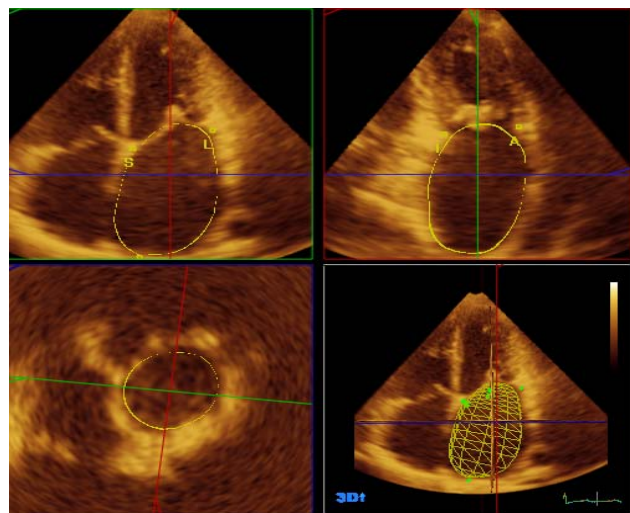


Figure 1 Real-time three-dimensional echocardiography recording for LAEF estimative

Statistical analysis

The data was analyzed using the SPSS version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Variables with a normally distribution have been reported as mean \pm standard deviation (SD) and compared using unpaired Student *t* tests. Data that was not normally distributed have been reported as median with inter-quartile range and compared using Mann Whitney test. Categorical variables have been reported as numbers and percentages and assessed using the chi-square test. Linear regression models were used to identify the relevant factors associated with 3D LAEF. Variables that were significant in the univariable analyses were assessed in a multivariable model. Variables that measure the same phenomenon (e.g. peak and mean gradients) did not enter simultaneously in the multivariate model. Reproducibility of 3D LAEF was assessed by the intra-class correlation coefficients and the Bland-Altman method in a random sample of 15 patients. A value of $P < 0.05$ was considered significant.

Results

Clinical characteristics

The mean age was 42.7 ± 10.8 years, and 139 were women (85%). The majority of the patients were NYHA function class I or II, while 27 patients (17%) were NYHA functional class III and IV. Percutaneous or surgical mitral valvuloplasty had previously been performed in 69 patients (43%). At the time of enrollment, 7 patients (4%) had 2 or more valvuloplasties prior to being enrolled. Ischemic cerebrovascular events had occurred in 31 patients (19%). AF was present in 31 patients (19%) at the time of enrollment in the study. The medications most frequently used were beta-blockers (65% of cases). Fifty-two patients (32%) were using penicillin benzathine for secondary prevention of rheumatic fever. Patients with AF and/or

previous embolic events were taking anticoagulants. Mitral valve area was $1.24 \pm 0.41 \text{ cm}^2$ by 2D planimetry, mean transmitral gradient of $9 \pm 4.8 \text{ mmHg}$ and systolic pulmonary artery pressure of $44.2 \pm 15.4 \text{ mmHg}$.

The clinical and echocardiographic features of the patients stratified by the presence of AF are shown in Table 1. The patients with AF were older and had higher blood pressure than the patients in sinus rhythm. LV ejection fraction was lower in patients with AF compared to those in sinus rhythm. Additionally, the RV function assessed by tissue Doppler and myocardial performance index was impaired in the patients with AF. No significant differences were found for systolic pulmonary artery pressure, mitral valve area and mean gradient between patients with and without AF.

LA function by RT3DE

Echocardiographic parameters to assess LA function were compared between patients with AF, in sinus rhythm, and the controls (Table 2). The mean age of the control group was 39.6 ± 7.5 and 16 were women (80%), similar to the case group.

3D LAEF was lower in sinus rhythm patients than in controls ($32.6 \pm 15.3\%$ versus $59.5 \pm 7.1\%$; $p < 0.001$). Similarly, patients with AF had lower LAEF than those in sinus rhythm ($19.9 \pm 8.7\%$ versus 32.6 ± 15.3 ; $p < 0.001$) (Figure 2).

In overall patient's population, presence of AF, previous MV intervention, mitral valve area, mean transmitral gradient, and RV systolic velocity remained in the multivariable model independently associated with LAEF (Table 4)

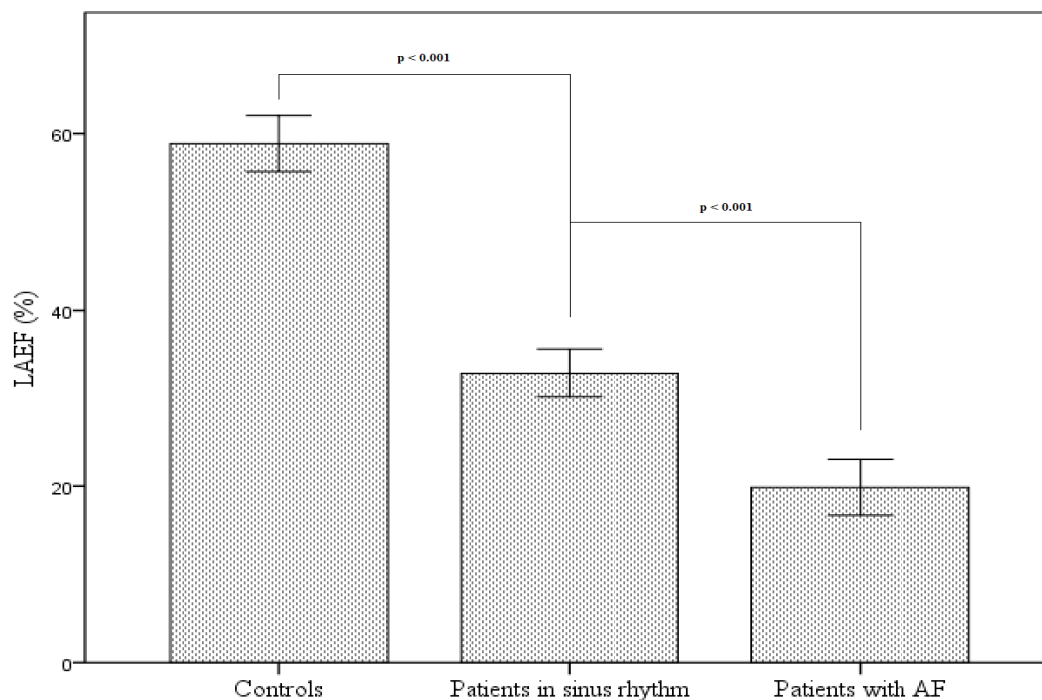


Figure 2 Comparison of LAEF by real-time three-dimensional echocardiography between MS patients in AF, sinus rhythm and control patients. Patients with MS and AF had the lowest LAEF. Patients with MS in sinus rhythm had better LAEF than those with AF but still significantly lower than the healthy control patients.

LA function in MS patients with sinus rhythm

Several clinical and echocardiographic variables were tested for a possible association with LAEF (Table 3). There was a correlation between echocardiographic markers of MS severity and LAEF. Although previous MV intervention was not associated with LAEF, this variable was selected for the multivariable model due to its clinical value. By univariable and multivariable analysis, mitral valve area, mean transmitral gradient, LV ejection fraction, RV systolic velocity and previous MV intervention, were independently associated with LAEF (Table 5).

Reproducibility

For 3D LAEF the 2 independent observers achieved a high level of agreement. The intraclass correlation coefficients were 0.935 for interobserver and 0.878 for intraobserver variability. We also evaluated the inter and intraobserver agreement using the Bland-Altman statistic (Figure 2), which showed a good reproducibility.

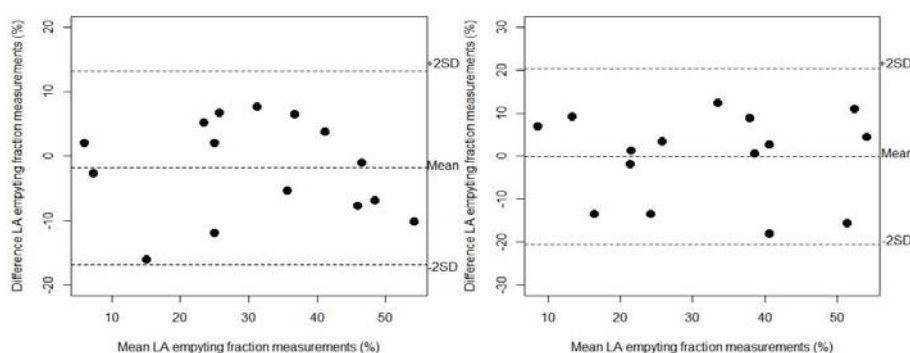


Figure 2 Bland-Altman plots of the agreement between intraobserver (left) and interobserver as a function of 3D left atrial emptying fraction

Discussion

The results of the present study suggest that LA function in MS appear to be multifactorial and may be related to cardiac rhythm, MV interventions, the severity of MS, and right and LV functions. These multiple factors may explain why the onset of AF in MS frequently do not appear to relate only to the MV area and LA dimensions (5,18).

Associated factors of LAEF dysfunction in mitral stenosis

Rheumatic heart disease (RHD) is a late sequelae of acute rheumatic fever (ARF). ARF affects individuals in childhood, but the manifestations of RHD usually appear in early adulthood, LAP is significantly increased by the progression of MS and symptoms of congestive heart failure (19). Previous procedures suggest longer time disease duration with chronic LAP overload. The majority of the population studied was comprised of middle-aged people in whom previous MV intervention is an indicator of a severe and chronicity of the disease process. This population profile resembles what Narula *et al* termed atypical form, increasingly common in developed nations, in which the natural history of the disease has been distorted by previous interventions (2). LA dilation may not completely reverse after valvuloplasty and LA volume may progressively increase over time, which is often accompanied by a change in LA function (20).

In addition, chronic pressure overload on left atrium not only induces LA dilation but also myocardial hypertrophy, myocardial cell loss and interstitial fibrosis, which lead to LA dysfunction (21). LA remodeling can occur even after substantial relief of the pressure overload with MV intervention. Kim *et al* demonstrated that progressive increase of LA volume was observed after successful PMV (20). In agreement with this study, we found that previous MV intervention by itself is an independent factor associated with LA function, regardless of the post procedural MV area. The type and extent of remodeling depends on the strength and the duration of exposure to the pressure overload. The left atrium responds to the excess pressure load with a range of adaptive processes. LA function is also influenced by changes in LA afterload (9). In MS restricted motion of the mitral apparatus may be another

factor affecting LA afterload. LAP and volume increase in direct proportion to the severity of the stenosis (22,23).

In mitral regurgitation (MR), LA function by RT3DE had significant correlation with pulmonary hypertension (PH), irrespective of MR severity (24). In the present study, we believe the influence of RV performance on LA function reflects a close relationship between RV stroke volume and LAP. In MS, a substantial increase in LAP occurs resulting in a gradient across the MV in order to preserve cardiac systemic output and accomplish LV filling. Increased LAP passively elevates pulmonary venous and pulmonary capillary pressures causing symptoms of pulmonary congestion, mainly when net atrioventricular compliance is high (2-27). In normal individuals, at least three factors should be considered in the genesis of raised LAP: the suction effect of LV relaxation on transmitral flow during early diastole; the atrial systole during late diastole; and the role of RV stroke volume (28). However, in MS the ability of the first mechanisms to improve LAP is reduced (23). On the other hand, RV stroke volume produces sufficient pressure to maintain appropriate flow across the stenotic MV. Therefore, inappropriate RV stroke volume causes is associated with LA function.

Interestingly, although PH correlates with right heart dysfunction in MS, a wide range of pulmonary pressures can occur for any degree of valve obstruction (29). PH in MS is not due only raised LAP and raised pulmonary vascular resistance. It also depends on contribution of net atrioventricular compliance, pulmonary venous compliance and RV stroke volume (25,26).

The intra and extracellular adaptive response contribute to modification in electrical make-up rendering the left atrium more vulnerable to the development of AF (21,29). In patients with AF, mechanical remodeling of the left atrium manifests as decreased atrial contractility, which leads to LA enlargement. In the setting of rheumatic disease, the resulting fibrosis may be the cause of electrophysiological and structural changes (21). This process is responsible for depressed intrinsic atrial myocardial contractility. However, the importance of active LA systole in MS is controversial (9). In MS, the active LA contractile force cannot overcome the mechanical obstruction caused by stenotic valve (23). Thus, in MS, the contribution of active LA systole to total LV filling is reduced during sinus rhythm in comparison to normal subjects. A rapid ventricular response and limited LV diastolic filling time may be more responsible for hemodynamic decompensation than the active LA contractile function in severe MS, when AF appears (30).

In MS, to optimize the relationship between LA emptying and LV diastolic suction there is an adaptive change of LV geometry, as reflected by the increase in its sphericity index. This compensatory response provokes slight worsening of its contractile function (31). This explains why LV function remains as an independent factor associated with LA function.

LA function in MS

Similar to LA volume, LA function is prognostic marker in several pathologies (6-9, 12,32). A previous study demonstrated that in asymptomatic MS, LA reservoir function assessment by strain predicts AF at 4-year follow-up (34). Thirty to 40% of patients with MS develop AF (34). It is associated with a poorer prognosis and a 10-year survival rate of 25% compared

with 46% in patients who remain in sinus rhythm (36). The risk of arterial embolization, especially stroke, is significantly increased in patients with AF (34,35,37,38).

While there is data confirming the relationship between increased LA size and development of adverse cardio-vascular outcomes in significant valvular disease, the data of LA function are scarce in this setting (39,40). LA reservoir function, a well-established predictor of AF or surgery, can be easily estimated by RT3DE (10,33).

LA volume can be calculated from 2D echocardiographic measures . However, this method assumes a geometrical model and is dependent on mathematical estimations of volume of a nonsymmetrical chamber (13). The LA shape is often irregular and its enlargement does not occur in a symmetrical way (41). Moreover, the cyclic changes in LA volume may not be observed directly by 2D echocardiography because of the dynamic changes in LA shape during the heart cycle (12).

RT3DE is a time-efficient method for the assessment of LA volume factors in the physiologic LA volume changes in the different phases of the cardiac cyclic and (10,12,42). The use of RT3D echocardiography also has the advantages of being independent of geometric assumptions about LA shape, imaging plane orientation and operator expertise due to an semi-automated identification of the endocardium (43). There is a closely correlation between LA volume measurements by RT3DE and magnetic resonance imaging (MRI), showing better diagnostic accuracy compared to 2D methods (44-47). The normal ranges for atrial contractility by RT3DE has been provided and, unlike MRI, can be used at the bedside without offline analysis (48).

Strengths and limitations of the study

To our knowledge this is the larger series of patients with MS in which we studied the factors associated with LA function by RT3DE. Even so, one should take into account that the associated factors of LAEF found in this study may reflect the clinical characteristics of the study population. Despite the good correlation between RT3DE and MRI, the former systematically tends to underestimate LA volumes. Existence of cardiac disease led to more underestimation, whereas increasing the number of plane included in the analysis counteracted the underestimation (49).

Conclusions

In the setting of MS, LAEF may be affected by a combination of parameters including the severity of the stenosis, RV function, LV ejection fraction and longstanding disease. LA function is impaired in sinus rhythm MS patients, which predisposes to further development of atrial arrhythmias and systemic embolic events. Assessing LA function by RT3DE could potentially identify patients who are at risk for MS-related complications, in whom a more aggressive monitoring and approach may be warranted.

References

1. Seckeler MD, Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clin Epidemiol*. 2011;3:67-84.
2. Chandrashekhar Y, Westaby S, Narula J. Mitral stenosis. *Lancet*. 2009;374:1271-83.
3. WHO programme for the prevention of rheumatic fever/rheumatic heart disease in 16 developing countries: report from Phase I (1986-90). WHO Cardiovascular Diseases Unit and principal investigators. *Bull World Health Organ*. 1992;70:213-8.
4. Carabello BA. Modern management of mitral stenosis. *Circulation*. 2005;112:432-7.
5. Otto CM. Mitral Stenosis. *Valvular heart disease*. 2 ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 247-71.
6. Reed D, Abbott RD, Smucker ML, Kaul S. Prediction of outcome after mitral valve replacement in patients with symptomatic chronic mitral regurgitation. The importance of left atrial size. *Circulation*. 1991;84:23-34.
7. Rossi A, Cicoira M, Zanolla L, Sandrini R, Golia G, Zardini P, et al. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1425.
8. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, Seward JB, Reeder GS, Wright RS, et al. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003;107:2207-12.
9. Stefanadis C, Dernellis J, Toutouzas P. A clinical appraisal of left atrial function. *Eur Heart J*. 2001;22:22-36.
10. Anwar AM, Soliman OI, Geleijnse ML, Nemes A, Vletter WB, ten Cate FJ. Assessment of left atrial volume and function by real-time three-dimensional echocardiography. *Int J Cardiol*. 2008;123:155-61.
11. Vieira ML, Silva MC, Wagner CR, Dallan LA, Kajita LJ, Oliveira WA, et al. Left atrium reverse remodeling in patients with mitral valve stenosis after percutaneous valvuloplasty: a 2- and 3-dimensional echocardiographic study. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:17-23.
12. Cameli M, Lisi M, Righini FM, Mondillo S. Novel echocardiographic techniques to assess left atrial size, anatomy and function. *Cardiovasc Ultrasound*. 2012;10:4.
13. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2005;18:1440-63.
14. Meluzin J, Spinarova L, Bakala J, Toman J, Krejci J, Hude P, et al. Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion; a new, rapid, and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. *Eur Heart J*. 2001;22:340-8.
15. Miller D, Farah MG, Liner A, Fox K, Schluchter M, Hoit BD. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid

annular motion and myocardial performance. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography.* 2004;17:443-7.

16. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology.* 2009;10:1-25.

17. Bossone E, D'Andrea A, D'Alto M, Citro R, Argiento P, Ferrara F, et al. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: from diagnosis to prognosis. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography.* 2013;26:1-14.

18. Probst P, Goldschlager N, Selzer A. Left atrial size and atrial fibrillation in mitral stenosis. Factors influencing their relationship. *Circulation.* 1973;48:1282-7.

19. Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *Lancet.* 2012;379:953-64.

20. Kim KH, Kim YJ, Shin DH, Chang SA, Kim HK, Sohn DW, et al. Left atrial remodeling in patients with successful percutaneous mitral valvuloplasty: determinants and impact on long-term clinical outcome. *Heart.* 2010;96:1050-55.

21. Boldt A, Wetzel U, Lausche J, Weigl J, Gummert J, Hindricks G, et al. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart.* 2004;90: 400-5.

22. Pagel PS, Kehl F, Gare M, Hettrick DA, Kersten JR, Wartier DC. Mechanical function of the left atrium: new insights based on analysis of pressure-volume relations and Doppler echocardiography. *Anesthesiology.* 2003;98:975-94.

23. Stott DK, Marpole DG, Bristow JD, Kloster FE, Griswold HE. The role of left atrial transport in aortic and mitral stenosis. *Circulation.* 1970;41:1031-41.

24. Saraiva RM, Yamano T, Matsumura Y, Takasaki K, Toyono M, Agler DA, et al. Left atrial function assessed by real-time 3-dimensional echocardiography is related to right ventricular systolic pressure in chronic mitral regurgitation. *Am Heart J.* 2009;158:309-16.

25. Neema PK, Rathod RC. Pulmonary artery hypertension in mitral stenosis: Role of right ventricular stroke volume, atrio-ventricular compliance, and pulmonary venous compliance. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2012;28:261-2.

26. 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;102:2378-84.

27. Kapoor A, Kumar S, Shukla A, Tewari S, Garg N, Goel P, et al. Determinants of left atrial pressure in rheumatic mitral stenosis: role of left atrial compliance and "atrial stiffness". *Indian Heart J.* 2004;56:27-31.

28. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:8-18.

29. Otto CM, Davis KB, Reid CL, Slater JN, Kronzon I, Kisslo KB, et al. Relation between pulmonary artery pressure and mitral stenosis severity in patients undergoing balloon mitral commissurotomy. *Am J Cardiol.* 1993;71:874-8.

30. Meisner JS, Keren G, Pajaro OE, Mani A, Strom JA, Frater RW, et al. Atrial contribution to ventricular filling in mitral stenosis. *Circulation.* 1991;84:1469-80.

31. Mohan JC, Arora R. Effects of atrial fibrillation on left ventricular function and geometry in mitral stenosis. *Am J Cardiol.* 1997;80:1618-20
32. Blume GG, McLeod CJ, Barnes ME, Seward JB, Pellikka PA, Bastiansen PM, et al. Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology.* 2011;12:421-30.
33. Ancona R, Comenale Pinto S, Caso P, Di Salvo G, Severino S, D'Andrea A, et al. Two-dimensional atrial systolic strain imaging predicts atrial fibrillation at 4-year follow-up in asymptomatic rheumatic mitral stenosis. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography.* 2013;26:270-7.
34. Wood P. An appreciation of mitral stenosis: II. Investigations and results. *Br Med J.* 1954;1:1113-24.
35. Rowe JC, Bland EF, Sprague HB, White PD. The course of mitral stenosis without surgery: ten- and twenty-year perspectives. *Ann Intern Med.* 1960;52:741-9.
36. Olesen KH. The natural history of 271 patients with mitral stenosis under medical treatment. *Br Heart J.* 1962;24:349-57.
37. Coulshed N, Epstein EJ, McKendrick CS, Galloway RW, Walker E. Systemic embolism in mitral valve disease. *Br Heart J.* 1970;32:26-34.
38. Abernathy WS, Willis PW, 3rd. Thromboembolic complications of rheumatic heart disease. *Cardiovasc Clin.* 1973;5:131-75.
39. Keren G, Etzion T, Sherez J, Zelcer AA, Megidish R, Miller HI, et al. Atrial fibrillation and atrial enlargement in patients with mitral stenosis. *Am Heart J.* 1987;114:1146-55.
40. Niaz Z, RAZZAQ A, Saleem K, AZIZ B, Nazar T, Maqsood U, et al. Atrial fibrillation in mitral stenosis and its correlation with left atrial size, mitral valve area and left atrial thrombus. *Biomedica.* 2005;21.
41. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:2357-63.
42. Murata M, Iwanaga S, Tamura Y, Kondo M, Kouyama K, Murata M, et al. A real-time three-dimensional echocardiographic quantitative analysis of left atrial function in left ventricular diastolic dysfunction. *Am J Cardiol.* 2008;102:1097-102.
43. Badano LP, Nour A, Muraru D. Left Atrium as a Dynamic Three-Dimensional Entity: Implications for Echocardiographic Assessment. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:1-4.
44. Artang R, Migrino RQ, Harmann L, Bowers M, Woods TD. Left atrial volume measurement with automated border detection by 3-dimensional echocardiography: comparison with Magnetic Resonance Imaging. *Cardiovasc Ultrasound.* 2009;7:16.
45. Keller AM, Gopal AS, King DL. Left and right atrial volume by freehand three-dimensional echocardiography: in vivo validation using magnetic resonance imaging. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology.* 2000;1:55-65.
46. Rodevan O, Bjornerheim R, Ljosland M, Maehle J, Smith HJ, Ihlen H. Left atrial volumes assessed by three- and two-dimensional echocardiography compared to MRI estimates. *Int J Card Imaging.* 1999;15:397-410.
47. Mor-Avi V, Yodwut C, Jenkins C, Kuhl H, Nesser HJ, Marwick TH, et al. Real-time 3D echocardiographic quantification of left atrial volume: multicenter study for validation with CMR. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5:769-77.

48. Aune E, Baekkevar M, Roislien J, Rodevand O, Otterstad JE. Normal reference ranges for left and right atrial volume indexes and ejection fractions obtained with real-time three-dimensional echocardiography. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2009;10:738-44.
49. Shimada YJ, Shiota T. Underestimation of left atrial volume by three-dimensional echocardiography validated by magnetic resonance imaging: a meta-analysis and investigation of the source of bias. *Echocardiography*. 2012;29:385-90.

Tables

Table 1: Clinical and Echocardiographic Features of the Study Population According to the Presence of Atrial Fibrillation

	Patients in sinus rhythm (n=132)	Patients with AF (n=31)	P value
Clinical data			
Age (years)	40.9 ± 10.1	50.4 ± 10.2	< 0.001
Women (n/%)	115 (83)	24 (17)	0.170
NYHA functional class III/IV	22 (17)	5 (16)	0.942
Previous embolic events (n/%)	22 (17)	9 (29)	0.119
Previous valvuloplasty (n/%)	56 (43)	13 (43)	0.953
Anticoagulation therapy (n/%)	21 (16)	28 (90)	<0.001
<i>Heart rate (bpm)</i>	65 [60/75]	75 [66/85]	<0.001
<i>Systolic blood pressure (mmHg)</i>	120 [109/125]	130 [115/140]	0.005
<i>Diastolic blood pressure (mmHg)</i>	80 [70/80]	80 [70/90]	0.043
Echocardiographic data			
LV end-diastolic diameter (mm)	49 [45/52]	50 [47/54]	0.070
LV end-systolic diameter (mm)	31 [28/33]	35 [32/38]	<0.001
LV ejection fraction (%)	60 [57/63]	56 [46/62]	0.001
Mean gradient (mmHg)	8 [6/12]	9 [6/12]	0.153
Echocardiographic score	7 [6/8]	8 [7/8]	0.075
Right ventricular diameter (mm)	21.7 ± 7.1	21.8 ± 7.3	0.934
Mitral valve area (cm ²) *	1.3 ± 0.4	1.1 ± 0.3	0.158
RVMPI **	0.27 [0.19/0.38]	0.34 [0.23/0.47]	0.018
RV systolic velocity (cm/s) †	11.6 ± 1.9	8.9 ± 2.1	<0.001
SPAP (mmHg)	39 [34/48]	43 [35/52]	0.428

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

* Mitral valve area was assessed by planimetry

† RV peak systolic velocity: RV tissue Doppler peak systolic velocity at the tricuspid annulus.

** RVMPI = Right ventricular myocardial performance index

Table 2: Parameters of Left Atrial Measurements According to the Presence of Atrial Fibrillation in MS Patients and Controls

	Patients in sinus rhythm (n=132)	Patients with AF (n=31)	P value	Reference controls* (n=20)
LA diameter (mm)	49 [45/53]	55 [52/59]	<0.001	33 [31/36]
2D LA max vol (mL/m ²)	51 [39/63]	74 [59/94]	<0.001	21 [19/25]
3D LA max vol (mL/m ²)	43 [34/52]	61 [44/75]	<0.001	16 [14/18]
3D LA min vol (mL/m ²)	29 [21/37]	50 [35/59]	<0.001	7 [5/9]
LA 3D emptying fraction (%)	32.6 ± 15.3	19.9 ± 8.7	<0.001	59.5 ± 7.1

* p <0.05 for all comparison between patients and controls

Table 3: Correlation of clinical and echocardiographic measurements with left atrial emptying fraction

Variable	Correlation Coefficient (r)	P
Age (years)	- 0.13	0.105
NYHA functional class	- 0.19	0.019
RVend-diastolic diameter (mm)	- 0.15	0.061
Left ventricular ejection fraction (%)	0.28	<0.001
Mitral valve area (cm ²)	0.37	<0.001
Peak gradient (mmHg)	- 0.29	<0.001
Mean gradient (mmHg)	- 0.31	<0.001
RVMPI	- 0.18	0.026
Systolic pulmonary artery pressure (mmHg)	- 0.21	0.008
Echocardiographic score	- 0.35	<0.001
RV systolic velocity (cm/s)	0.32	<0.001

*Area valvar mitral by pressure half time (PHT)

RVMPI = Right ventricular myocardial performance index

Table 4: Multivariate linear regression analysis of factors that may contribute to left atrial emptying fraction in patients with mitral stenosis (sinus rhythm and atrial fibrillation)

Variable	Unstandardized coefficient (B) ^a	Standardized coefficient (β) ^b	<i>t</i> Statistic	<i>p</i>
Atrial fibrillation	-9.039	-0.209	-2.557	0.012
Previous valvuloplasty	-5.405	-0.178	-2.349	0.020
Mitral valve area (cm ²)	9.811	0.238	2.588	0.011
Mean gradient (mmHg)	- 0.31	-0.235	-2.514	0.013
RV systolic velocity * (cm/s)	1.569	0.224	2.726	0.007

* Right ventricular peak systolic velocity at the tricuspid annulus

Dependent variable: left atrial emptying fraction (LA EF) (%).

^aB: slope of the regression line for each variable, expressed per unit of each variable. ^b β : standardized slope in the same units of measure

Table 5: Multivariate linear regression analysis of factors that may contribute to left atrial emptying fraction in patients with mitral stenosis and sinus rhythm

Variable	Unstandardized coefficient (B) ^a	Standardized coefficient (β) ^b	<i>t</i> Statistic	<i>p</i>
Previous valvuloplasty	-6.285	-0.239	-2.773	0.007
Mitral valve area (cm ²)	9.536	0.251	2.358	0.020
Mean gradient (mmHg)	- 0.685	-0.220	-2.022	0.046
RV systolic velocity†* (cm/s)	1.650	0.202	2.411	0.018
LV systolic function (Simpson)	0,534	0,189	2,232	0,028

* Right ventricular peak systolic velocity at the tricuspid annulus

Dependent variable: left atrial emptying fraction (LA EF) (%).

^aB: slope of the regression line for each variable, expressed per unit of each variable. ^b β : standardized slope in the same units of measure

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na ecocardiografia, dezenas de parâmetros e índices foram (e são) desenvolvidos com variados propósitos, dentre eles: diagnóstico, quantificação, prognóstico. Contudo, poucos sobrevivem para serem incorporados à rotina do exame. Alguns se mostram pouco reprodutíveis. Outros, trabalhosos, dependentes da realização de várias medidas e, conseqüentemente, pouco práticos.

Dentre aqueles que nos últimos anos emergiram com força, está o volume do AE, prognóstico em muitas doenças (ABHAYARATNA *et al.*, 2006). Por conseguinte, isso faz acreditar que também a função do AE possa ser útil, tanto em situações de *screening*, quanto para o seguimento longitudinal. Até agora, contudo, o grande desafio para a medida rotineira da função atrial residia na falta de praticidade dos métodos disponíveis. Eles eram dependentes de várias medidas, além de fundamentarem-se em modelos geométricos pré-estabelecidos, não raro incongruentes com o padrão de dilatação atrial (CAMELI, *et al.*, 2012).

Com o advento da ecocardiografia 3D em tempo real, as dificuldades em se analisar a função do AE de forma prática, rotineiramente exequível e com boa reprodutibilidade foram superadas (ANWAR *et al.*, 2008; MOR-AVI *et al.*, 2012). Especificamente, no caso da EM, foi útil em demonstrar o remodelamento reverso do AE após a VMB (VIEIRA *et al.*, 2013).

A função do AE em pacientes não valvulopatas, especificamente a deterioração da função de reservatório, traduzida pela fração de esvaziamento total do AE, mostrou

ser fator determinante para o aparecimento de FA, tendo, portanto, implicações clínicas (ABHAYARATNA *et al.*, 2008; MIRZA *et al.*, 2011).

Já há algum tempo existem questionamentos a respeito dos fatores relacionados à função do AE na EM. Sabe-se que a correlação tanto dos volumes atriais quanto das pressões pulmonares com a área valvar mitral é fraca (TRIPOSKIADIS *et al.*, 1990; OTTO, 2004). No presente estudo, a função de reservatório do AE na EM mostrou ser multifatorial, associada tanto a fatores clínicos (intervenções prévias, presença de FA), quanto a parâmetros quantificáveis ao eco (gravidade da EM e função ventricular direita).

Em virtude do curto tempo de acompanhamento do estudo, ainda não foi possível a inferência sobre o papel da função do AE pela ecocardiografia 3D no prognóstico dos pacientes, notadamente quanto a prever ou não o aparecimento de FA, fato já demonstrado em população com EM moderada, assintomática, por outra tecnologia, o *speckle tracking* (ANCONA *et al.*, 2013). Este agora é o objetivo futuro do nosso grupo de pesquisa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABERNATHY, W. S.; WILLIS, P. W., 3RD. Thromboembolic complications of rheumatic heart disease. **Cardiovasc Clin**, v. 5, n. 2, p. 131-75, 1973.

ABHAYARATNA, W. P. et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. **J Am Coll Cardiol**, v. 47, n. 12, p. 2357-63, jun 20 2006.

ABHAYARATNA, W. P. et al. Left atrial reservoir function as a potent marker for first atrial fibrillation or flutter in persons > or = 65 years of age. **Am J Cardiol**, v. 101, n. 11, p. 1626-9, jun 1 2008.

ANCONA, R. et al. Two-dimensional atrial systolic strain imaging predicts atrial fibrillation at 4-year follow-up in asymptomatic rheumatic mitral stenosis. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 26, n. 3, p. 270-7, mar 2013.

ANWAR, A. M. et al. Left atrial Frank-Starling law assessed by real-time, three-dimensional echocardiographic left atrial volume changes. **Heart**, v. 93, n. 11, p. 1393-7, nov 2007.

ANWAR, A. M. et al. Assessment of left atrial volume and function by real-time three-dimensional echocardiography. **Int J Cardiol**, v. 123, n. 2, p. 155-61, jan 11 2008.

APPLETON, C. P. Hemodynamic determinants of Doppler pulmonary venous flow velocity components: new insights from studies in lightly sedated normal dogs. **J Am Coll Cardiol**, v. 30, n. 6, p. 1562-74, nov 15 1997.

ARAUJO, F. D. R. **Uso da ecocardiografia Doppler na análise evolutiva da cardiopatia reumática e no suporte à decisão de suspender a profilaxia secundária de pacientes com febre reumática**. 2012. 202 (Mestrado). Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

ARGUELLES E., F. P., FAKOURY L. Atualização em febre reumática e doenças valvulares do coração. Histórico da febre reumática. **Revista da SOCERJ**, v. 3, n. 4, p. 91-96, 1990.

ARORA R. et al. Percutaneous transvenous mitral commissurotomy: immediate and long-term follow-up results. **Catheter Cardiovasc Interv**, v. 55, n. 4, p. 450-456, apr 2002.

ARTANG, R. et al. Left atrial volume measurement with automated border detection by 3-dimensional echocardiography: comparison with Magnetic Resonance Imaging. **Cardiovasc Ultrasound**, v. 7, p. 16, 2009.

AUNE, E. *et al.* Normal reference ranges for left and right atrial volume indexes and ejection fractions obtained with real-time three-dimensional echocardiography. **Eur J Echocardiogr**, v. 10, n. 6, p. 738-44, aug 2009.

BADANO, L. P. *et al.* Current clinical applications of transthoracic three-dimensional echocardiography. **J Cardiovasc Ultrasound**, v. 20, n. 1, p. 1-22, mar 2012.

BADANO, L. P.; NOUR, A.; MURARU, D. Left Atrium as a Dynamic Three-Dimensional Entity: Implications for Echocardiographic Assessment. **Rev Esp Cardiol**, v. 66, n. 1, p. 1-4, jan 2013.

BARBIER, P. *et al.* Left atrial relaxation and left ventricular systolic function determine left atrial reservoir function. **Circulation**, v. 100, n. 4, p. 427-36, jul 27 1999.

BAUMGARTNER, H. *et al.* Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. **Eur J Echocardiogr**, v. 10, n. 1, p. 1-25, jan 2009.

BITIGEN, A. *et al.* Early effects of percutaneous mitral valvuloplasty on left atrial mechanical functions. **Tohoku J Exp Med**, v. 209, n. 4, p. 285-9, aug 2006.

BLUME, G. G. *et al.* Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications. **Eur J Echocardiogr**, v. 12, n. 6, p. 421-30, jun 2011.

BOSSONE, E. *et al.* Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: from diagnosis to prognosis. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 26, n. 1, p. 1-14, jan 2013.

BOUDOULAS, H. *et al.* Left atrial performance indices in chronic mitral valve disease. **J Heart Valve Dis**, v. 4 Suppl 2, p. S242-7, oct 1995.

BOYD, A. C. *et al.* Segmental atrial contraction in patients restored to sinus rhythm after cardioversion for chronic atrial fibrillation: a colour Doppler tissue imaging study. **Eur J Echocardiogr**, v. 9, n. 1, p. 12-7, Jan 2008.

CAMELI, M. *et al.* Feasibility and reference values of left atrial longitudinal strain imaging by two-dimensional speckle tracking. **Cardiovasc Ultrasound**, v. 7, p. 6, 2009.

CAMELI, M. *et al.* Novel echocardiographic techniques to assess left atrial size, anatomy and function. **Cardiovasc Ultrasound**, v. 10, p. 4, 2012.

CAMPOS FILHO O.; OLIVEIRA, W. A. A.; VIEIRA M. L. C. Avaliação estrutural e funcional do átrio esquerdo. In: GIMENES V. M. L.; VIEIRA, M. L. C. (Ed.). **Ecocardiografia Tridimensional**. 1. Rio de Janeiro: Revinter, 2011. cap. 8, p.119-131.

CANVER, C. C. *et al.* Association of osteopontin with calcification in human mitral valves. **J Cardiovasc Surg (Torino)**, v. 41, n. 2, p. 171-174, apr 2000.

CARABELLO, B. A. Modern management of mitral stenosis. **Circulation**, v. 112, n. 3, p. 432-7, jul 19 2005.

CARAPETIS, J. R. Acute Rheumatic Fever. LONGO D. L. *et al* (ed). **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 18ed. New York: Mc Graw Hill, v. 2, 2012. cap. 322, p.2752-2757.

CARAPETIS, J. R.; CURRIE, B. J. Group A streptococcus, pyoderma, and rheumatic fever. **Lancet**, v. 347, n. 9010, p. 1271-2, may 4 1996.

CARAPETIS, J. R.; MCDONALD, M.; WILSON, N. J. Acute rheumatic fever. **Lancet**, v. 366, n. 9480, p. 155-68, jul 9-15 2005.

CARAPETIS, J. R. *et al*. The global burden of group A streptococcal diseases. **Lancet Infect Dis**, v. 5, n. 11, p. 685-94, nov 2005.

CHANDRASHEKHAR, Y.; WESTABY, S.; NARULA, J. Mitral stenosis. **Lancet**, v. 374, n. 9697, p. 1271-83, oct 10 2009.

CHIANG, C. W. *et al*. Predictors of systemic embolism in patients with mitral stenosis. A prospective study. **Ann Intern Med**, v. 128, n. 11, p. 885-9, jun 1 1998.

CILLIERS, A. M. Rheumatic fever and its management. **BMJ**, v. 333, n. 7579, p. 1153-6, dec 2 2006.

COSTA, L. P.; DOMICIANO, D. S.; PEREIRA, R. M. R. Características demográficas, clínicas, laboratoriais e radiológicas da febre reumática no Brasil: revisão sistemática. **Rev bras reumatol**, v. 49, n. 5, p. 606-16, 2009.

CUNNINGHAM, M. W. Pathogenesis of group A streptococcal infections. **Clin Microbiol Rev**, v. 13, n. 3, p. 470-511, jul 2000.

D'HOOGE, J. *et al*. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. **Eur J Echocardiogr**, v. 1, n. 3, p. 154-70, sep 2000.

DIAS, M. P. *et al*. Princípios físicos e evolução. In: GIMENES, V. M. L.; VIEIRA, M. L. C. **Ecocardiografia tridimensional**. Rio de Janeiro: Revinter, 2011. cap.2, p.21-34.

DUNDAS, D. An account of a peculiar Disease of the Heart. **Med Chir Trans**, v. 1, p. 37-46, 1809.

ENGLISH, P. C. The new face of rheumatism, 1798-1840. In: ___. (Ed.). **Rheumatic fever in America and Britain**. New Jersey: Rutgers University Press, 1999. cap. 1, p.17-31.

FEINSTEIN, A. R.; SPAGNUOLO, M. Mimetic features of rheumatic-fever recurrences. **N Engl J Med**, v. 262, p. 533-40, mar 17 1960.

FLEMING, P. R. Recognition of rheumatic heart disease. **Br Heart J**, v. 39, n. 10, p. 1045-50, oct 1977.

FLIGNER, C. L.; REICHENBACH, D. D.; OTTO, C. M.; Pathology and etiology of valvular heart disease. In: OTTO, C. M. (Ed). **Valvular heart disease**. 2ed. Philadelphia: Saunders, 2004. cap. 2, p.18-50.

FRASER, W. J.; HAFJEJEE, J.; COOPER, K. Rheumatic aschoff nodules revisited: an immunohistological reappraisal of the cellular component. **Histopathology**, v. 27, n. 5, p. 457-461, nov 1995.

FRASER, W. J. *et al.* Rheumatic aschoff nodules revisited. II: Cytokine expression corroborates recently proposed sequential stages. **Histopathology**, v. 31, n. 5, p. 460-464, nov 1997.

GORDON, S. P. *et al.* Two-dimensional and doppler echocardiographic of the natural history of mitral valve narrowing in patients with rheumatic mitral stenosis: implications for follow-up. **J Am Coll Cardiol**, v. 19, n. 5, p. 968-973, apr. 1992.

GUILHERME, L. *et al.* T cell response in rheumatic fever: crossreactivity between streptococcal M protein peptides and heart tissue proteins. **Curr Protein Pept Sci**, v. 8, n. 1, p. 39-44, feb 2007.

GUILHERME, L. *et al.* Genes, autoimmunity and pathogenesis of rheumatic heart disease. **Ann Pediatr Cardiol**, v. 4, n. 1, p. 13-21, jan 2011.

GUTMAN, J. *et al.* Normal left atrial function determined by 2-dimensional echocardiography. **Am J Cardiol**, v. 51, n. 2, p. 336-40, jan 15 1983.

ITOH, T. *et al.* Left atrial function after Cox's maze operation concomitant with mitral valve operation. **Ann Thorac Surg**, v. 60, n. 2, p. 354-9, aug 1995.

IUNG, B. *et al.* Percutaneous mitral commissurotomy in the elderly. **Eur Heart J**, v.16, n. 8, p. 1092-1099, 1995.

JOSWIG, B. C. *et al.* Contrasting progression of mitral stenosis in malayans versus american-born caucasians. **Am Heart J**, v. 104, n. 6, p. 1400-1403, dec. 1982.

KAHN, J.; SHAPIRO, E.; LIPKIS, M. L. The electrocardiogram in rheumatic fever. **Calif Med**, v. 69, n. 6, p. 449-52, dec 1948.

KAMBLOCK, J. *et al.* Does rheumatic myocarditis really exist? Systematic study with echocardiography and cardiac troponin I blood levels. **Eur Heart J**, v. 24, n. 9, p. 855-62, may 2003.

KAPLAN, M. H.; MEYESERIAN, M. An immunological cross-reaction between group-A streptococcal cells and human heart tissue. **Lancet**, v. 1, n. 7232, p. 706-10, apr 7 1962.

KAPLAN, M. H.; SVEC, K. H. Immunologic Relation of Streptococcal and Tissue Antigens. Iii. Presence in Human Sera of Streptococcal Antibody Cross-Reactive with Heart Tissue. Association with Streptococcal Infection, Rheumatic Fever, and Glomerulonephritis. **J Exp Med**, v. 119, p. 651-66, Apr 1 1964.

KAPOOR, A. *et al.* Determinants of left atrial pressure in rheumatic mitral stenosis: role of left atrial compliance and "atrial stiffness". **Indian Heart J**, v. 56, n. 1, p. 27-31, Jan-Feb 2004.

KATZ, A. M.; KATZ, P. B. Diseases of the heart in the works of Hippocrates. **Br Heart J**, v. 24, p. 257-64, May 1962.

KELLER, A. M.; GOPAL, A. S.; KING, D. L. Left and right atrial volume by freehand three-dimensional echocardiography: in vivo validation using magnetic resonance imaging. **Eur J Echocardiogr**, v. 1, n. 1, p. 55-65, mar 2000.

KIM, K. H. *et al.* Left atrial remodelling in patients with successful percutaneous mitral valvuloplasty: determinants and impact on long-term clinical outcome. **Heart**, v. 96, n. 13, p. 1050-5, jul 2010.

KRASUSKI, R. A. *et al.* Comparisons of results of percutaneous balloon mitral commissurotomy in patients aged \geq 65 years with those in patients aged $<$ 65 years. **Am J Cardiol**, v. 88, n. 9, p. 994-1000, nov. 2001.

KRASUSKI, R. A. *et al.* C-reactive protein elevation independently the procedural success of percutaneous balloon mitral valve commissurotomy. **Am Heart J**, v. 146, n. 6, p. 1099-1104, dec. 2003.

KURT, M. *et al.* Left atrial function in diastolic heart failure. **Circ Cardiovasc Imaging**, v. 2, n. 1, p. 10-5, jan 2009.

LANCEFIELD, R. C. A Serological Differentiation of Human and Other Groups of Hemolytic Streptococci. **J Exp Med**, v. 57, n. 4, p. 571-95, mar 31 1933.

LANG, R. M. *et al.* Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 18, n. 12, p. 1440-63, dec 2005.

LANG, R. M. *et al.* EAE-ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 25, n. 1, p. 3-46, jan 2012.

LEITMAN, M. *et al.* Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 17, n. 10, p. 1021-9, oct 2004.

LESTER, S. J. *et al.* Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. **Am J Cardiol**, v. 84, n. 7, p. 829-32, oct 1 1999.

LINDSTROM, L.; WRANNE, B. Pulsed tissue Doppler evaluation of mitral annulus motion: a new window to assessment of diastolic function. **Clin Physiol**, v. 19, n. 1, p. 1-10, jan 1999.

MANNING, W. J. *et al.* Atrial ejection force: a noninvasive assessment of atrial systolic function. **J Am Coll Cardiol**, v. 22, n. 1, p. 221-5, jul 1993.

MANNING, W. J. *et al.* Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. **J Am Coll Cardiol**, v. 23, n. 7, p. 1535-40, jun 1994.

MARCUS, R. H. *et al.* The spectrum of severe rheumatic mitral valve disease in a developing country. Correlations among clinical presentation, surgical pathologic findings, and hemodynamic sequelae. **Ann Intern Med**, v. 120, n. 3, p. 177-83, feb 1 1994.

MARIJON, E. *et al.* Rheumatic heart disease. **Lancet**, v. 379, n. 9819, p. 953-64, mar 10 2012.

MASSELL, B. F. The clinical picture of rheumatic fever. In: ____ (Ed.). **Rheumatic fever and streptococcal infection**. Boston: The Francis A. Countway Library of Medicine, 1997a. cap. 1, p.1-26.

MASSELL, B. F. Contributing factors in the etiology of rheumatic fever. In: ____ (Ed.). **Rheumatic fever and streptococcal infection**. Boston: The Francis A. Countway Library of Medicine, 1997b. cap. 13, p.183-197.

MATSUDA, Y. *et al.* Importance of left atrial function in patients with myocardial infarction. **Circulation**, v. 67, n. 3, p. 566-71, mar 1983.

MEISNER, J. S. *et al.* Atrial contribution to ventricular filling in mitral stenosis. **Circulation**, v. 84, n. 4, p. 1469-80, oct 1991.

MELUZIN, J. *et al.* Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion; a new, rapid, and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. **Eur Heart J**, v. 22, n. 4, p. 340-8, feb 2001.

MILLER, D. *et al.* The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 17, n. 5, p. 443-7, may 2004.

MIRZA, M. *et al.* Left atrial reservoir function predicts atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a two-dimensional speckle strain study. **J Interv Card Electrophysiol**, v. 31, n. 3, p. 197-206, sep 2011.

MOLLER, J. E. *et al.* Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. **Circulation**, v. 107, n. 17, p. 2207-12, may 6 2003.

MOR-AVI, V. *et al.* Real-time 3D echocardiographic quantification of left atrial volume: multicenter study for validation with CMR. **JACC Cardiovasc Imaging**, v. 5, n. 8, p. 769-77, aug 2012.

MURATA, M. *et al.* A real-time three-dimensional echocardiographic quantitative analysis of left atrial function in left ventricular diastolic dysfunction. **Am J Cardiol**, v. 102, n. 8, p. 1097-102, oct 15 2008.

NEEMA, P. K.; RATHOD, R. C. Pulmonary artery hypertension in mitral stenosis: Role of right ventricular stroke volume, atrio-ventricular compliance, and pulmonary venous compliance. **J Anaesthesiol Clin Pharmacol**, v. 28, n. 2, p. 261-2, apr 2012.

NEWSHOLME, A. The Milroy Lectures on the Natural History and Affinities of Rheumatic Fever: Delivered before the Royal College of Physicians of London, March, 1895. **Br Med J**, v. 1, n. 1784, p. 527-8, mar 9 1895.

NIAZ, Z. *et al.* Atrial fibrillation in mitral stenosis and its correlation with left atrial size, mitral valve area and left atrial thrombus. **Biomedica**, v. 21, 2005.

NISHIMURA, R. A.; TAJIK, A. J. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. **J Am Coll Cardiol**, v. 30, n. 1, p. 8-18, jul 1997.

OLIVEIRA, W. *et al.* Left atrial volume and function in patients with obstructive sleep apnea assessed by real-time three-dimensional echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 21, n. 12, p. 1355-61, dec 2008.

OTTO, C. M. Mitral Stenosis. In: **Valvular heart disease**. 2ed. Philadelphia: Saunders, 2004. cap. 10, p.247-271.

OTTO, C. M. *et al.* Relation between pulmonary artery pressure and mitral stenosis severity in patients undergoing balloon mitral commissurotomy. **Am J Cardiol**, v. 71, n. 10, p. 874-8, apr 1 1993.

PAGEL, P. S. *et al.* Mechanical function of the left atrium: new insights based on analysis of pressure-volume relations and Doppler echocardiography. **Anesthesiology**, v. 98, n. 4, p. 975-94, apr 2003.

PALACIOS, I. F. *et al.* Which patients benefit from percutaneous mitral balloon valvuloplasty? Prevalvuloplasty and postvalvuloplasty variables that predict long-term outcome. **Circulation**, v. 105, n. 12, p. 1465-71, mar 26 2002.

PAYNE, R. M.; STONE, H. L.; ENGELKEN, E. J. Atrial function during volume loading. **J Appl Physiol**, v. 31, n. 3, p. 326-31, sep 1971.

PIBAROT, P.; DUMESNIL, J. G. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. **Circulation**, v. 119, n. 7, p. 1034-48, feb 24 2009.

POPESCU, B. A. *et al.* Left atrium remodeling after acute myocardial infarction (results of the GISSI-3 Echo Substudy). **Am J Cardiol**, v. 93, n. 9, p. 1156-9, may 1 2004.

PROBST, P.; GOLDSCHLAGER, N.; SELZER, A. Left atrial size and atrial fibrillation in mitral stenosis. Factors influencing their relationship. **Circulation**, v. 48, n. 6, p. 1282-7, dec 1973.

RAVIN, A. *et al.* Diagnosis of tight mitral stenosis. **J Am Med Assoc**, v. 149, n. 12, p. 1079-1084, jul 1952.

REED, D. *et al.* Prediction of outcome after mitral valve replacement in patients with symptomatic chronic mitral regurgitation. The importance of left atrial size. **Circulation**, v. 84, n. 1, p. 23-34, jul 1991.

RINEHART, J. F.; METTIER, S. R. The Heart Valves and Muscle in Experimental Scurvy with Superimposed Infection: With Notes on the Similarity of the Lesions to Those of Rheumatic Fever. **Am J Pathol**, v. 10, n. 1, p. 61-80 7, jan 1934.

ROBERTON, J. Rheumatic fever: its dangers and its treatment. **British Medical Journal**, v. 1, n. 181, p. 659-660, 1864.

ROBERTS, W. C.; VIRMANI, R. Aschoff bodies at necropsy in valvular heart disease. Evidence from an analysis of 543 patients over 14 years of age that rheumatic heart disease, at least anatomically, is a disease of the mitral valve. **Circulation**, v. 57, n. 4, p. 803-807, apr 1978.

RODEVAN, O. *et al.* Left atrial volumes assessed by three- and two-dimensional echocardiography compared to MRI estimates. **Int J Card Imaging**, v. 15, n. 5, p. 397-410, oct 1999.

ROSCA, M. *et al.* Left atrial function: pathophysiology, echocardiographic assessment, and clinical applications. **Heart**, v. 97, n. 23, p. 1982-9, dec 2011.

ROSSI, A. *et al.* Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. **J Am Coll Cardiol**, v. 40, n. 8, p. 1425, oct 16 2002.

ROWE, J. C. *et al.* The course of mitral stenosis without surgery: ten- and twenty-year perspectives. **Ann Intern Med**, v. 52, p. 741-9, apr 1960.

SANYAL, S. K. *et al.* The initial attack of acute rheumatic fever during childhood in North India; a prospective study of the clinical profile. **Circulation**, v. 49, n. 1, p. 7-12, jan 1974.

SARAIVA, R. M. *et al.* Left atrial function assessed by real-time 3-dimensional echocardiography is related to right ventricular systolic pressure in chronic mitral regurgitation. **Am Heart J**, v. 158, n. 2, p. 309-16, aug 2009.

SCHLESINGER, B. The Relationship of Throat Infection to Acute Rheumatism in Childhood. **Arch Dis Child**, v. 5, n. 30, p. 411-30, dec 1930.

SCHOEN, F. J.; LEVY, R. J. Pathology of substitute heart valves: new concepts and developments. **J Card Surg**, v. 9, n. 2 (suppl), p. 222-227, mar 1994.

SCHWAMMENTHAL, E. *et al.* Impact of atrioventricular compliance on pulmonary artery pressure in mitral stenosis: an exercise echocardiographic study. **Circulation**, v. 102, n. 19, p. 2378-84, Nov 7 2000.

SECKELER, M. D.; HOKE, T. R. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. **Clin Epidemiol**, v. 3, p. 67-84, 2011.

SHIMADA, Y. J.; SHIOTA, T. Underestimation of left atrial volume by three-dimensional echocardiography validated by magnetic resonance imaging: a meta-analysis and investigation of the source of bias. **Echocardiography**, v. 29, n. 4, p. 385-90, apr 2012.

SINGH, S.; GOYAL, A. The origin of echocardiography: a tribute to Inge Edler. **Tex Heart Inst J**, v. 34, n. 4, p. 431-8, 2007.

SIRBU, C. *et al.* Feasibility of strain and strain rate imaging for the assessment of regional left atrial deformation: a study in normal subjects. **Eur J Echocardiogr**, v. 7, n. 3, p. 199-208, jun 2006.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE, C. [Brazilian guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of rheumatic fever]. **Arq Bras Cardiol**, v. 93, n. 3 Suppl 4, p. 3-18, sep 2009.

SOHN, D. W. *et al.* Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. **J Am Coll Cardiol**, v. 30, n. 2, p. 474-80, aug 1997.

SPINA, G. S. Doença reumática: negligenciada, mas ainda presente e mortal. Rheumatic disease: neglected but still present and deadly. **Rev Med (São Paulo)**, v. 87, n. 2, p. 128-41, 2008.

STEFANADIS, C. *et al.* Left atrial energy in normal subjects, in patients with symptomatic mitral stenosis, and in patients with advanced heart failure. **Am J Cardiol**, v. 82, n. 10, p. 1220-3, nov 15 1998.

STEFANADIS, C.; DERNELLIS, J.; TOUTOUZAS, P. A clinical appraisal of left atrial function. **Eur Heart J**, v. 22, n. 1, p. 22-36, jan 2001.

STOTT, D. K. *et al.* The role of left atrial transport in aortic and mitral stenosis. **Circulation**, v. 41, n. 6, p. 1031-41, jun 1970.

TERZI, S. *et al.* Tissue Doppler imaging adds incremental value in predicting exercise capacity in patients with congestive heart failure. **Heart Vessels**, v. 22, n. 4, p. 237-44, jul 2007.

THOMAS, L. *et al.* Compensatory changes in atrial volumes with normal aging: is atrial enlargement inevitable? **J Am Coll Cardiol**, v. 40, n. 9, p. 1630-5, nov 6 2002.

TOMA, Y. *et al.* Left atrial filling in normal human subjects: relation between left atrial contraction and left atrial early filling. **Cardiovasc Res**, v. 21, n. 4, p. 255-9, apr 1987.

TRIPOSKIADIS, F. *et al.* Left atrial mechanical function in the healthy elderly: new insights from a combined assessment of changes in atrial volume and transmitral flow velocity. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 8, n. 6, p. 801-9, nov-dec 1995.

TRIPOSKIADIS, F.; WOOLEY, C. F.; BOUDOULAS, H. Mitral stenosis: left atrial dynamics reflect altered passive and active emptying. **Am Heart J**, v. 120, n. 1, p. 124-32, Jul 1990.

VAHANIAN, A. *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). **Eur Heart J**, v. 33, n. 19, p. 2451-2496, oct. 2012.

VALOCIK, G. *et al.* Assessment of the left atrial appendage mechanical function by three-dimensional echocardiography. **Eur J Echocardiogr**, v. 3, n. 3, p. 207-13, sep 2002.

VIEIRA, M. L. *et al.* Left Atrium Reverse Remodeling in Patients With Mitral Valve Stenosis After Percutaneous Valvuloplasty: A 2- and 3-Dimensional Echocardiographic Study. **Rev Esp Cardiol**, v. 66, n. 1, p. 17-23, jan 2013.

WADE, W. Remarks on Tonsillitis as a Factor in Rheumatic Fever. **Br Med J**, v. 1, n. 1840, p. 829-32, Apr 4 1896.

WALLER, B. F.; HOWARD, J.; FESS, S. Pathology of pulmonic valve stenosis and pure regurgitation. **Clin Cardiol**, v. 18, n. 1, p. 45-50, jan 1995 (a).

WALLER, B. F.; HOWARD, J.; FESS, S. Pathology of tricuspid valve stenosis and pure tricuspid regurgitation-part III. **Clin Cardiol**, v. 18, n. 4, p. 225-230, apr 1995 (b).

WANG, M. *et al.* Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. **J Am Coll Cardiol**, v. 41, n. 5, p. 820-6, Mar 5 2003.

WANG, Z. *et al.* Strain rate imaging for noninvasive functional quantification of the left atrium in hypertensive patients with paroxysmal atrial fibrillation. **Cardiology**, v. 109, n. 1, p. 15-24, 2008.

WEINER, R. B.; PICARD, M. H. . Three-dimensional echocardiography. In: OTTO, C. M. (Ed.). **The practice of clinical echocardiography**. 4ed. Philadelphia: Elsevier, 2012. cap. 4, p.67-94.

WHO programme for the prevention of rheumatic fever/rheumatic heart disease in 16 developing countries: report from Phase I (1986-90). WHO Cardiovascular Diseases

Unit and principal investigators. **Bull World Health Organ**, v. 70, n. 2, p. 213-8, 1992.

WISENBAUGH, T.; SKUDICKY, D.; SARELI, P. Prediction of outcome after valve replacement for rheumatic mitral regurgitation in the era of chordal preservation. **Circulation**, v. 89, n. 1, p. 191-7, Jan 1994.

WOLF, P. A.; ABBOTT, R. D.; KANNEL, W. B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. **Stroke**, v. 22, n. 8, p. 983-8, Aug 1991.

WOOD, P. An appreciation of mitral stenosis: II. Investigations and results. **Br Med J**, v. 1, n. 4871, p. 1113-24, may 15 1954.

YU, C. M. et al. Improvement of atrial function and atrial reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure. **J Am Coll Cardiol**, v. 50, n. 8, p. 778-85, aug 21 2007.

ZHANG, Q.; YIP, G. W.; YU, C. M. Approaching regional left atrial function by tissue Doppler velocity and strain imaging. **Europace**, v. 10 Suppl 3, p. iii62-9, nov 2008.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Termos de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado participante,

Convidamos você para participar do trabalho de doutorado “**Estudo da função atrial esquerda e ventricular direita em pacientes com doença reumática da valva mitral: efeito da intervenção cirúrgica**” realizado pelo médico doutorando em Ciências da Saúde (concentração em Infectologia e Medicina Tropical), **Vinícius Tostes Carvalho**, sob orientação da professora da Faculdade de Medicina da UFMG, Dra. **Maria do Carmo Pereira Nunes**. Esse trabalho pretende avaliar a possível melhora da função do átrio esquerdo e do ventrículo direito de pessoas com doença da valva mitral em decorrência de febre reumática, após a plastia valvar por cateter balão.

Esse trabalho justifica-se pela necessidade de se conhecer com maior profundidade aspectos da cardiopatia reumática, principalmente aqueles que dizem respeito ao funcionamento do átrio esquerdo e do ventrículo direito nessa doença, podendo, no futuro, ajudar no tratamento.

Você terá que comparecer ao Setor de Ecocardiografia do Hospital das Clínicas da UFMG (Av. Prof. Alfredo Balena 110, 5º andar, Santa Efigênia, Belo Horizonte, telefone: 34099438) para realização do exame de ecocardiograma em duas ocasiões: 1ª) antes da realização da plastia mitral por cateter balão, 2ª) entre seis a oito meses após o procedimento. Nas duas ocasiões você será contatado por telefone pelo Dr. Vinícius ou pela Dra. Maria do Carmo. Você não terá de pagar pelos exames. O exame é um ultra-som do tórax para obtenção de imagens do coração. Não traz nenhum risco para a saúde. Porém, durante a realização do ecocardiograma, é necessário fazer compressão do aparelho na região do tórax a fim de se conseguir melhor qualidade da imagem do coração. Tal contato poderá causar leve dolorimento local, especialmente nas mulheres, por ser na região abaixo das mamas. Esse desconforto é leve e normalmente acaba ao final do procedimento. Durante o exame, você ficará deitado no lado esquerdo, por cerca de trinta minutos. Não será necessário jejum ou parar os medicamentos que possa estar tomando. Atestados de presença serão fornecidos, para justificativas junto ao trabalho ou à escola, caso seja necessário. Além disso, você terá direito ao vale transporte para auxílio de deslocamento nos dias da avaliação.

Todos os participantes receberão os resultados dos exames, sem nenhum custo. Caso seja encontrada alguma alteração, seu médico assistente será imediatamente contatado, sendo feitas recomendações e encaminhamentos necessários, dentro do Hospital das Clínicas da UFMG.

A sua identidade será mantida em sigilo e somente os resultados dessa pesquisa serão divulgados na comunidade científica. Entretanto, os

pesquisadores ou, eventualmente, o Comitê de Ética em Pesquisa (COEP), poderão ter acesso a dados de exames que o identificam pelo nome. Em nenhuma circunstância, porém, ocorrerá a sua identificação em caso de publicação dos resultados deste estudo.

Você terá todo direito de se recusar a participar desta pesquisa, sem que isto acarrete qualquer prejuízo sobre seu atendimento no Hospital das Clínicas. Além disso, poderá retirar-se do estudo a qualquer momento, caso queira.

Os pesquisadores se disponibilizam a fornecer esclarecimentos necessários sobre a pesquisa. O contato com eles poderá ser feito no Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), 5º andar, localizado à Av. Prof. Alfredo Balena 110, Santa Efigênia, Belo Horizonte, cep: 30130-100. Telefone de contato: 34099438 (horário comercial) e 99903939 (celular do Dr. Vinícius em qualquer horário). Em caso de dúvida a respeito da ética do estudo, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG situado na Avenida Antônio Carlos, 6627 Unidade Administrativa II – 2º andar – Sala 2005 – Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG – Brasil 31270-901. Telefone: (31) 34094592. O horário de funcionamento é de 09:00 às 11:00h e de 14:00 às 16:00h.

Baseado nesse termo, eu, _____, RG _____ aceito participar da pesquisa “Estudo da função atrial esquerda e ventricular direita em pacientes com doença reumática da valva mitral: efeito da intervenção cirúrgica” de acordo com as informações acima expostas.

Belo Horizonte, _____ de _____ 20__

De acordo,

Assinatura do participante

Assinatura do pesquisador: Vinícius Tostes Carvalho

Assinatura do pesquisador: Maria do Carmo Pereira Nunes

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado participante,

Convidamos você para participar do trabalho de doutorado “**Estudo da função atrial esquerda e ventricular direita em pacientes com doença reumática da valva mitral: efeito da intervenção cirúrgica**” realizado pelo médico doutorando em Ciências da Saúde (concentração em Infectologia e Medicina Tropical), **Vinícius Tostes Carvalho**, sob orientação da professora da Faculdade de Medicina da UFMG, Dra. **Maria do Carmo Pereira Nunes**. Esse trabalho pretende avaliar a possível melhora da função do átrio esquerdo e do ventrículo direito de pessoas com doença da valva mitral em decorrência de febre reumática, após a plastia valvar por cateter balão.

Esse trabalho justifica-se pela necessidade de se conhecer com maior profundidade aspectos da cardiopatia reumática, principalmente aqueles que dizem respeito ao funcionamento do átrio esquerdo e do ventrículo direito nessa doença, podendo, no futuro, ajudar no tratamento.

Sendo você pertencente ao grupo controle (formado apenas por pessoas saudáveis), terá que comparecer ao Setor de Ecocardiografia do Hospital das Clínicas da UFMG (Av. Prof. Alfredo Balena 110, 5º andar, Santa Efigênia, Belo Horizonte, telefone: 34099438) para realização do exame de ecocardiograma em uma ocasião. Você não terá de pagar pelos exames. O exame é um ultra-som do tórax para obtenção de imagens do coração. Não traz nenhum risco para a saúde. Porém, durante a realização do ecocardiograma, é necessário fazer compressão do aparelho na região do tórax a fim de se conseguir melhor qualidade da imagem do coração. Tal contato poderá causar leve dorimento local, especialmente nas mulheres, por ser na região abaixo das mamas. Esse desconforto é leve e normalmente acaba ao final do procedimento. Durante o exame, você ficará deitado no lado esquerdo, por cerca de trinta minutos. Não será necessário jejum ou parar os medicamentos que possa estar tomando. Atestados de presença serão fornecidos, para justificativas junto ao trabalho ou à escola, caso seja necessário. Além disso, você terá direito ao vale transporte para auxílio de deslocamento nos dias da avaliação.

Todos os participantes receberão os resultados dos exames, sem nenhum custo. Caso seja encontrada alguma alteração, seu médico assistente será imediatamente contatado, sendo feitas recomendações e encaminhamentos necessários, dentro do Hospital das Clínicas da UFMG.

A sua identidade será mantida em sigilo e somente os resultados dessa pesquisa serão divulgados na comunidade científica. Entretanto, os pesquisadores ou, eventualmente, o Comitê de Ética em Pesquisa (COEP), poderão ter acesso a dados de exames que o identificam pelo nome. Em nenhuma circunstância, porém, ocorrerá a sua identificação em caso de publicação dos resultados deste estudo.

Você terá todo direito de se recusar a participar desta pesquisa. Além disso, poderá retirar-se do estudo a qualquer momento, caso queira.

Os pesquisadores se disponibilizam a fornecer esclarecimentos necessários sobre a pesquisa. O contato com eles poderá ser feito no Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas

Gerais (UFMG), 5º andar, localizado à Av. Prof. Alfredo Balena 110, Santa Efigênia, Belo Horizonte, cep: 30130-100. Telefone de contato: 34099438 (horário comercial) e 99903939 (celular do Dr. Vinícius em qualquer horário). Em caso de dúvida a respeito da ética do estudo, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG situado na Avenida Antônio Carlos, 6627 Unidade Administrativa II – 2º andar – Sala 2005 – Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG – Brasil 31270-901. Telefone: (31) 34094592. O horário de funcionamento é de 09:00 às 11:00h e de 14:00 às 16:00h.

Baseado nesse termo, eu, _____, RG _____ aceito participar da pesquisa “Estudo da função atrial esquerda e ventricular direita em pacientes com doença reumática da valva mitral: efeito da intervenção cirúrgica” de acordo com as informações acima expostas.

Belo Horizonte, _____ de _____ 20__

De acordo,

Assinatura do participante

Assinatura do pesquisador: Vinícius Tostes Carvalho

Assinatura do pesquisador: Maria do Carmo Pereira Nunes

APÊNDICE B - Protocolo de pesquisa

RESEARCH PROTOCOL – MITRAL STENOSIS

Subject identifier

Name:				
Inclusion date:			Number:	
Address:			City:	
Telephones: Residence		Mobile:	Relatives:	
Demographics data	Weight (kg):	Height (cm):		BSA (m ²):
Date of birth:		Age (years):	Gender: 1- Male ()	2- Female ()
Race	1- White ()	2- Black ()	3- Asian ()	4- Other race ()

Clinical history

NYHA Functional Class	1– Classe I	2– Classe II	3– Classe III	4– Classe IV	
Hemoptysis	1 – no ()		2- yes ()		
Chest Pain	1 – no ()		2- yes ()		
Right-sided HF	1 – no ()		2- yes ()		
Embolic events	1 – no ()	2- () pulmonary	3 - () cerebral	4 - () systemic	
Data of the event:	Recurrence of the event:		1 – no ()	2- yes ()	
Previous plasty Perc.	1- no ()	2- once ()	3- 2 or more ()	Last procedure Date:	
Previous plasty Surg	1- no ()	2- once ()	3- 2 or more ()	Last procedure Date:	
Co-morbidities	1 – no ()	2- SH ()	3- DM ()	4- CHD ()	5- others ()
Current medication	Diuretics		1- no ()	2- yes ()	
	Beta blockers		1- no ()	2- yes ()	
	Digitalis		1- no ()	2- yes ()	
	Inhibitors of the RAA		1- no ()	2- yes ()	
	ARB		1- no ()	2- yes ()	
	Anticoagulants		1- no ()	2- yes ()	
	Calcium channel blockers		1- no ()	2- yes ()	
	Platelet inhibitors		1- no ()	2- yes ()	
Others		1- no ()	2- yes ()		

RESEARCH PROTOCOL – MITRAL STENOSIS

Cardiovascular exam

Heart rate (bpm):				
Systolic blood pressure (mmHg):				
Diastolic blood pressure (mmHg):				
Arterial pulse	1 – normal ()	2- small amplitude ()	3- irregular ()	
Jugular venous pulse	1 – normal ()	2- prominent <i>a</i> wave ()	3- distended ()	
RV left parasternal	1 – no ()	2- yes ()		
Loud S ₁	1 – no ()		2- yes ()	
Loud S ₂	1 – no ()		2- yes ()	
Opening snap	1 – no ()	2- S ₂ -OS short ()	3- S ₂ -OS wide ()	
Murmur duration	1 – early diastolic ()		2 - holodiastolic ()	
Systolic murmur	1-No ()	2-Apex ()	3-LEE ()	4-both ()
S ₃	1 – no ()		2- yes ()	
Electrocardiography				
Rhythm	1 – sinus ()	2- atrial fibrillation ()	3- other rhythm ()	
Chest X Ray				
Cardiothoracic ratio	1 – normal ()		2- enlarged ()	
Interstitial edema	1 – no ()		2- yes ()	
LV enlargement	1 – no ()		2- yes ()	
RV enlargement	1 – no ()		2- yes ()	
LA enlargement	1 – no ()		2- yes ()	
Other findings:	1 – no ()		2- yes ()	
Other exams				
Cardiac catheterization	1 – no ()		2- yes ()	

RESEARCH PROTOCOL – MITRAL STENOSIS : Transthoracic echocardiogram

RV diameter (mm)			E wave (cm/s)		
VS (mm)			Deceleration time E wave (ms)		
LVDd (mm)			A wave (cm/s)		
PW (mm)			Peak gradient (mmHg)		
LVSD (mm)			Mean gradient (mmHg)		
LVSF (%)			TVI mitral inflow (cm)		
LVEF (%)			MVA: planimetry (cm ²)		
AO (mm)			MVA: PHT (cm ²)		
LA (mm)			Leaflets mobility (1-4)		
LA volume (ml)			Leaflets thickening (1-4)		
LA volume index (ml/m ²)			Subvalvular thickening (1-4)		
LVEF: Simpson (%)			Calcification (1-4)		
LVOT (mm)			LV TDI septal E' (cm/s)		
TVI LVOT (cm) (continuo)			LV TDI septal A' (cm/s)		
Tricuspid annular motion (mm)			LV TDI septal S (cm/s)		
RV tissue Doppler E' (cm/s)			LV TDI lateral E' (cm/s)		
RV tissue Doppler A' (cm/s)			LV TDI lateral A' (cm/s)		
RV tissue Doppler S' (cm/s)			LV TDI lateral S (cm/s)		
RVMPI (Tei index)	A:		PISA - MR: ERO (cm ²)		
	B:		PISA - MR: RV (ml)		
TR velocity (m/s)			Inferior cava vein (ICV) (mm)		
Gradient RA-RV (mmHg)			ICV collapses >50%: 1- no () 2-yes ()		
RV contractility		1 - normal ()	2-mild/moderate ()	3 -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 ()	
TR	1 - no ()	2 - mild ()	3 - moderate ()	4 -severe ()	
AR	1 - no ()	2 - mild ()	3 - moderate ()	4 -severe ()	
AS	Peak gradient (mmHg)		Mean gradient (mmHg)		Valve area (cm ²)
TS	Peak gradient (mmHg)		Mean gradient (mmHg)		

ANEXOS

ANEXO A - Termo de aprovação pela Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão (DEPE/HC-UFMG)



Universidade Federal de Minas Gerais
Hospital das Clínicas
Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão

Belo Horizonte, 17 de fevereiro de 2012.

PROCESSO: Nº 105/11 "ESTUDO DA FUNÇÃO ATRILA ESQUERDA E VENTRICULAR DIREITA EM PACIENTES COM DOENÇA REUMÁTICA DA VALVA MITRAL; EFEITO DA INTERVENÇÃO CIRÚRGICA"

SR(A) PESQUISADOR(A):

Reportando-nos ao projeto de pesquisa acima referenciado, considerando sua concordância com o parecer da Comissão de Avaliação Econômico-financeira de Projetos de Pesquisa do HC e a aprovação pelo COEP/UFMG em 06/09/2011, esta Diretoria aprova seu desenvolvimento no âmbito institucional. Solicitamos enviar à DEPE **relatório** parcial ou final, após um ano.

Atenciosamente,

PROF.ª ANDRÉA MARIA SILVEIRA
Diretora da DEPE/HC-UFMG

À Sr.ª
Prof.ª Maria do Carmo Pereira Nunes
Dpto. Clínica Médica
Faculdade de Medicina- UFMG

ANEXO B - Termo de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP - UFMG)



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

Projeto: CAAE – 0376.0.203.000-11

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

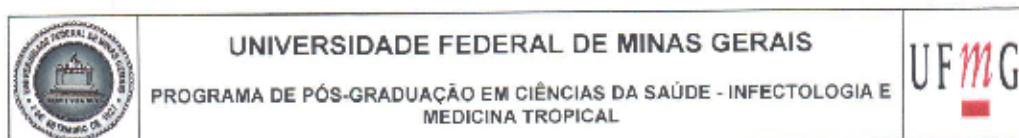
DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 06 de setembro de 2011, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Estudo da função atrial esquerda e ventricular direita em pacientes com doença reumática da valva mitral: efeito da intervenção cirúrgica**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

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


Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO C – Cópia da ata de defesa de tese




ATA DA DEFESA DE TESE DO ALUNO VINICIUS TOSTES CARVALHO - 2010654107

Realizou-se, no dia 23 de agosto de 2013, às 13:00 horas, Sala 034 - Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de tese, intitulada "Função atrial esquerda na estenose mitral reumática pela ecocardiografia tridimensional", apresentada por VINICIUS TOSTES CARVALHO, número de registro 2010654107, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Medicina pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Maria do Carmo Pereira Nunes - Orientador (UFMG), Prof(a). Antonio Luiz Pinho Ribeiro (UFMG), Prof(a). Zilda Maria Alves Meira (UFMG), Prof(a). Carlos Faria Santos Amaral (UFMG), Prof(a). Marcia de Melo Barbosa (SOCOR), Prof(a). Marcelo Luiz Campos Vieira (INCOR).

A Comissão considerou a tese:

- (x) Aprovada
 () Aprovada condicionalmente, sujeita a alterações, conforme folha de modificações, anexa
 () Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.
 Belo Horizonte, 23 de agosto de 2013.


 Prof(a). Maria do Carmo Pereira Nunes
 Doutor - UFMG


 Prof(a). Antonio Luiz Pinho Ribeiro
 Doutor - UFMG

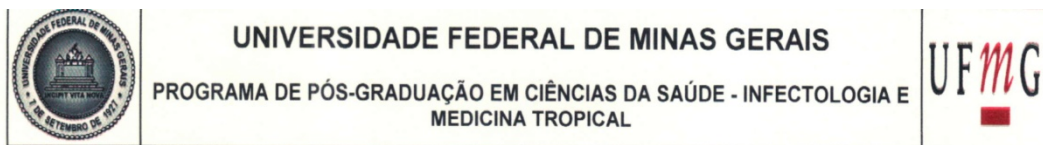

 Prof(a). Zilda Maria Alves Meira
 Doutora - UFMG


 Prof(a). Carlos Faria Santos Amaral
 Doutor - UFMG


 Prof(a). Marcia de Melo Barbosa
 Doutora - USP


 Prof(a). Marcelo Luiz Campos Vieira
 Doutor - USP

ANEXO D – Cópia da declaração de aprovação de defesa de tese



FOLHA DE APROVAÇÃO

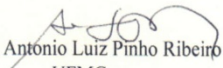
"Função atrial esquerda na estenose mitral reumática pela ecocardiografia tridimensional"


VINICIUS TOSTES CARVALHO

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL, como requisito para obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL, área de concentração INFECTOLOGIA E

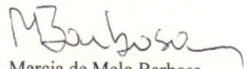
Aprovada em 23 de agosto de 2013, pela banca constituída pelos membros:



Prof(a). Maria do Carmo Pereira Nunes - Orientador
UFMG


Prof(a). Antonio Luiz Pinho Ribeiro
UFMG


Prof(a). Zilda Maria Alves Meira
UFMG


Prof(a). Carlos Faria Santos Amaral
UFMG


Prof(a). Marcia de Melo Barbosa
SOCOR


Prof(a). Marcelo Luiz Campos Vieira
INCOR

Belo Horizonte, 23 de agosto de 2013.