

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

JULIANA RODRIGUES SOARES

**AVALIAÇÃO DO REMODELAMENTO DO ÁTRIO ESQUERDO
APÓS VALVULOPLASTIA MITRAL PERCUTÂNEA
EM PACIENTES COM ESTENOSE MITRAL REUMÁTICA ATRAVÉS
DO ECOCARDIOGRAMA TRIDIMENSIONAL**

**Belo Horizonte
2015**

JULIANA RODRIGUES SOARES

**AVALIAÇÃO DO REMODELAMENTO DO ÁTRIO ESQUERDO
APÓS VALVULOPLASTIA MITRAL PERCUTÂNEA
EM PACIENTES COM ESTENOSE MITRAL REUMÁTICA
ATRAVÉS DO ECOCARDIOGRAMA TRIDIMENSIONAL**

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

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

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina - UFMG
2015

S676a Soares, Juliana Rodrigues.
Avaliação do remodelamento do átrio esquerdo após valvuloplastia mitral percutânea em pacientes com estenose mitral reumática através do ecocardiograma tridimensional [manuscrito]. / Juliana Rodrigues Soares.
- - Belo Horizonte: 2015.
78f.: il.
Orientador: Maria do Carmo Pereira Nunes.
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Estenose da Valva Mitral. 2. Valvuloplastia com Balão. 3. Função do Átrio Esquerdo. 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. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora: Prof^a Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Renato de Lima dos Santos

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Humberto José Alves

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Professora Sandhi Maria Barreto

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Professora Ana Cristina Cortes

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Professor Unaí Tupinambás

**Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde-
Infectologia e Medicina Tropical:** Professor Manoel Otávio da Costa Rocha

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

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Prof^a Denise Utsch Gonçalves

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Prof^a Maria do Carmo Pereira Nunes

Prof. Vandack Alencar Nobre Júnior

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Lourena Emanuele Costa (representante discente)

Aos meus pais

AGRADECIMENTOS

Agradeço, com carinho, a todos que contribuíram de alguma forma para a realização deste projeto, em especial:

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

As acadêmicas Dayane, Laura e Luisa, pela colaboração atenciosa e eficiente.

À equipe de Cardiologia do Hospital das Clínicas especialmente a professora Graziela Chequer e Fábio Castilho, pela amizade, contribuição essencial para minha formação e pela excelência no atendimento aos pacientes.

Ao Colegiado de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical, pelo aprendizado.

A todos os pacientes avaliados, que nos surpreenderam com sua generosidade, força e resignação.

Aos meus pais, Celinha e Piauí, e irmão, Ricardo, pelo suporte constante, amor, alegria e sentido da minha vida.

Ao Júnior, pelo amor, alegria, por ser essa pessoa linda e essencial na minha vida.

A pequena Mariana, que já traz tanta alegria.

Às minhas amigas queridas, que tornam a caminhada mais leve e divertida.

RESUMO

Introdução: a febre reumática (FR) ainda é a principal causa de doença valvar cardíaca no Brasil e é responsável por significativa morbidade e mortalidade. A estenose mitral reumática (EM) resulta em importante sobrecarga pressórica do átrio esquerdo (AE). O remodelamento atrial secundário gera disfunção do AE, estase sanguínea, alta incidência de fibrilação atrial (FA), formação de trombos e embolia sistêmica. O objetivo deste estudo é avaliar a função do AE por ecocardiografia tridimensional (ECO3D) em pacientes com ou sem FA pré e após a valvuloplastia mitral percutânea por balão (VMP). **Métodos:** o total de 84 pacientes com EM referidos para VMP foram incluídos, entre março/2010 e julho/2014. A pesquisa foi desenvolvida no Hospital das Clínicas da UFMG, sendo os ecocardiogramas realizados no setor de ecocardiograma do hospital. Volumes e função do AE foram medidos por ECO3D pré, 48 horas após a VMP e com um ano de seguimento. **Resultados:** a diminuição do volume máximo atrial esquerdo foi de média (DP) $55,5 \pm 23,1$ mL/m², para $53,5 \pm 29,7$ mL/m² depois de 48 horas após o procedimento ($p=0,147$), para $50,5 \pm 24,6$ mL/m² em um ano de acompanhamento ($p=0,011$). A fração de esvaziamento aumentou de $20,4 \pm 10,1\%$, para $28,7 \pm 11,4\%$ após 48 horas de procedimento ($p < 0,001$), para $32,6 \pm 13,3\%$ em 1 ano de seguimento ($p=0,003$). Em pacientes com FA a fração de esvaziamento do AE foi de $13,8 \pm 7,5\%$ no início do estudo, $21 \pm 9,3\%$ de 48 horas do procedimento ($p=0,039$) e $20,8 \pm 8,7\%$ no seguimento ($p=0,946$). Idade, FA no início do estudo e o gradiente médio mitral após o procedimento foram identificados como os preditores mais significativos da função do AE em um ano de seguimento. **Conclusões:** o AE apresenta um remodelamento reverso após VMP. Esse remodelamento é maior imediatamente após o procedimento, mas continua a ocorrer nos próximos meses. Em pacientes com FA esse remodelamento também ocorre, embora em menor extensão, e a melhoria ao longo dos meses após o procedimento não é significativa.

Palavras-chave: Estenose mitral. Valvuloplastia mitral percutânea. Função atrial esquerda. Ecocardiograma tridimensional.

ABSTRACT

Introduction: Rheumatic fever (RF) is still the leading cause of heart valve disease in Brazil and is responsible for significant morbidity and mortality. Rheumatic mitral stenosis (MS) results in severe pressure overload of the left atrium (LA). The secondary atrial remodeling generates LA dysfunction, blood stasis, high incidence of atrial fibrillation (AF), thrombus formation and systemic embolism. The aim of this study is to evaluate the LA function by three-dimensional echocardiography (ECO3D) in patients with or without AF before and after percutaneous balloon mitral valvuloplasty (PMV). **Methods:** A total of 84 MS patients referred for PMV were included between March / 2010 and July / 2014. The research was conducted at the Hospital das Clínicas, and echocardiograms performed in the hospital echocardiography sector. Volumes and LA function were measured by ECO3D before, 48 hours after the PMV, and with one year of follow-up. **Results:** The decrease in left atrial maximum volume was mean (SD) 55.5 ± 23.1 ml / m², to 53.5 ± 29.7 ml / m² after 48 hours after the procedure ($p = 0.147$), to 50.5 ± 24.6 ml / m² at 1 year follow-up ($p = 0.011$). The fraction of emptying increased from $20.4 \pm 10.1\%$ to $28.7 \pm 11.4\%$ after 48 hours of the procedure ($p < 0.001$) and to $32.6 \pm 13.3\%$ at 1 year follow-up ($p = 0.003$). In patients with AF and the LA emptying fraction was $13.8 \pm 7.5\%$ at baseline, $21 \pm 9.3\%$ 48 hours of the procedure ($p = 0.039$) and $20.8 \pm 8.7\%$ following ($p = 0.946$). Age, presence of AF at baseline, and postprocedural mitral mean gradient were identified as the most significant predictors of late LA function. **Conclusions:** The LA features a reverse remodeling after PMV. This remodeling is higher immediately after the procedure, but continued to occur in the coming months. In patients with AF that remodeling also occurs, though to a lesser extent and the improvement over the months after the procedure is not significant.

Key words: Mitral stenosis. Percutaneous mitral valvuloplasty. Left atrial function. Three-dimensional echocardiography.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

FIGURA 1	Mapa da distribuição da febre reumática aguda (A) e cardiopatia reumática crônica (B) no mundo, com base em dados de 1991 até o presente.....	16
FIGURA 2	Valva mitral.....	18
FIGURA 3	Valvuloplastia mitral percutânea: manipulação do cateter balão de Inoue.....	24
FIGURA 4	Medida do volume do átrio esquerdo por meio do ecocardiograma bidimensional utilizando o método de Simpson.....	28
FIGURA 5	Medidas dos volumes e da fração de esvaziamento do átrio esquerdo por meio da ecocardiograma tridimensional.....	34
FIGURA 6	Three-dimensional echocardiography: LA volumes and function.....	56
FIGURA 7	Left atrial 3-dimensional emptying fraction at baseline, immediately after PMV and at long-term follow up after PMV, in MS patients with sinus rhythm and in atrial fibrillation.....	57
FIGURA 8	Bland-Altman plots of the agreement between intraobserver (left) and interobserver as a function of 3D left atrial emptying fraction.....	57

Quadros

QUADRO 1	Classificação clínica da <i>New York Heart Association</i> (NYHA).	21
QUADRO 2	Avaliação da função atrial esquerda durante o ciclo cardíaco e parâmetros derivados.....	29

LISTA DE TABELA

TABELA 1	Classificação da gravidade da estenose mitral.....	19
TABELA 2	Baseline characteristics of the study population.....	52
TABELA 3	Echocardiographic measurements in the overall patients population pre, immediately and long-term after PMV.....	53
TABELA 4	Parameters of 3DE LA assessment in MS patients pre, immediately and long-term after PMV according to baseline cardiac rhythm.....	55
TABELA 5	Determinants of the 3D LA emptying fraction at long-term following PMV.....	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE	Átrio esquerdo
AVM	Área valvar mitral
ECG	Eletrocardiograma
ECO2D	Ecocardiograma transtorácico bidimensional
ECO3D	Ecocardiograma transtorácico tridimensional
EM	Estenose mitral
EUA	Estados Unidos da América
FA	Fibrilação atrial
FR	Febre reumática
IM	Insuficiência mitral
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PHT	<i>Pressure Half Time</i>
PSAP	Pressão sistólica da artéria pulmonar
RNM	Ressonância magnética
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VE	Ventrículo esquerdo
VMP	Valvuloplastia mitral percutânea
Vol _{max}	Volume máximo do átrio esquerdo
Vol _{min}	Volume mínimo do átrio esquerdo
Vol _{pre-A}	Volume do átrio esquerdo precedendo a contração atrial

SUMÁRIO¹

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	15
2.1 Epidemiologia.....	15
2.2 Fisiopatologia da febre reumática.....	16
2.3 Estenose mitral.....	18
2.3.1 Definição e etiologia.....	18
2.3.2 Classificação.....	19
2.3.3 História natural e tratamento.....	20
2.3.4 Tratamento da EM.....	22
2.3.5 Valvuloplastia mitral percutânea.....	23
2.4 Átrio esquerdo e estenose mitral.....	25
2.4.1 Átrio esquerdo.....	25
2.4.2 Métodos de avaliação do átrio esquerdo.....	26
2.4.3 Ecocardiografia tridimensional.....	30
2.4.4 Remodelamento atrial esquerdo.....	35
2.4.5 Fibrilação atrial na estenose mitral.....	36
3 OBJETIVOS.....	37
3.1 Objetivo geral.....	37
3.2 Objetivos específicos.....	37
4 MÉTODOS.....	38
4.1 Definições.....	38
4.1.1 Definição de pacientes candidatos à valvuloplastia mitral percutânea.....	38
4.1.2 Definição de sucesso da valvuloplastia mitral percutânea.....	38

¹ Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009. E foi formatado de acordo com a ABNT NBR 14724 de 17.04.2011.

4.1.3 Definição da função do átrio esquerdo (fração de esvaziamento átrio esquerdo).....	38
4.2 Delineamento do estudo.....	39
4.3 Pacientes.....	39
4.3.1 Critérios de inclusão.....	39
4.3.2 Critério de exclusão.....	39
4.4 Recrutamento.....	40
4.5 Realização do ecocardiograma transtorácico.....	40
4.6 Cálculo do tamanho amostral.....	40
4.7 Pesquisa e normatização bibliográfica.....	40
4.8 Análise estatística.....	41
4.9 Aspectos éticos.....	41
5 RESULTADOS.....	42
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	61
REFERÊNCIAS.....	63
APÊNDICES E ANEXO.....	67

1 INTRODUÇÃO

A febre reumática (FR) ainda é a principal causa de doença valvar no Brasil, responsável por significativa morbidade e mortalidade. Estima-se que, no Brasil, ocorram em torno de 73.000 novos casos de febre reumática aguda anualmente. Cerca de 30% dos pacientes desenvolvem sequela valvar e o acometimento da valva mitral é o mais comum - 25% estenose mitral (EM) pura e 40% estenose e regurgitação mitral combinadas¹. A EM é a única lesão valvar atribuída principalmente à FR. Nos pacientes com EM reumática, ocorrem modificações do aparato valvar devido ao espessamento e à calcificação das cúspides, fusão das comissuras, das cordoalhas tendíneas ou à combinação desses processos, resultando em diminuição da área valvar mitral (AVM)².

A consequência mais importante da EM é o aumento da pressão no átrio esquerdo (AE). A elevação da pressão no AE é responsável por todo o espectro de sintomas da EM, acarretando aumento da pressão venosa e capilar pulmonar, hipertensão pulmonar com efeitos secundários na vasculatura pulmonar e câmaras direitas, que por sua vez pode levar à redução do enchimento do ventrículo esquerdo. O remodelamento atrial secundário à sobrecarga de pressão gera disfunção do AE, estase sanguínea, fibrilação atrial (FA), formação de trombos e embolia sistêmica².

Vários estudos demonstraram a segurança e a eficácia da valvuloplastia mitral percutânea (VMP) em pacientes com anatomia valvar favorável. Essa técnica foi desenvolvida por Inoue em 1982 e constitui atualmente o tratamento de escolha para pacientes com EM sintomática e que não têm contraindicação ao procedimento^{3,4}.

A abertura valvar através da VMP reduz a pressão no AE com consequente efeito favorável em seu remodelamento. Entretanto, o remodelamento atrial é complexo, refletindo um espectro de alterações fisiopatológicas desencadeadas por um processo patológico⁵. O caráter reversível do remodelamento estrutural e funcional do AE no contexto na EM reumática não se encontra definido. Estudo anterior analisando apenas o volume do AE como expressão do remodelamento estrutural dessa câmara evidenciou que o volume

atrial pode não diminuir ou até aumentar após a VMP, a despeito da abertura valvar adequada⁶. Esses achados sugerem que hipertrofia miocárdica, dano celular e fibrose intersticial possam estar envolvidos no processo de remodelamento atrial, podendo ser irreversíveis. Além disso, não está claro o papel da FA permanente induzindo remodelamento mecânico e elétrico do átrio, que persiste mesmo após a correção da lesão valvar.

Dessa forma, o presente estudo objetivou avaliar o remodelamento atrial esquerdo, utilizando o ecocardiograma tridimensional (ECO3D), para se determinar o impacto da VMP no remodelamento agudo e crônico do AE, à luz do atual conhecimento sobre remodelamento atrial.

2 REVISÃO DE LITERATURA

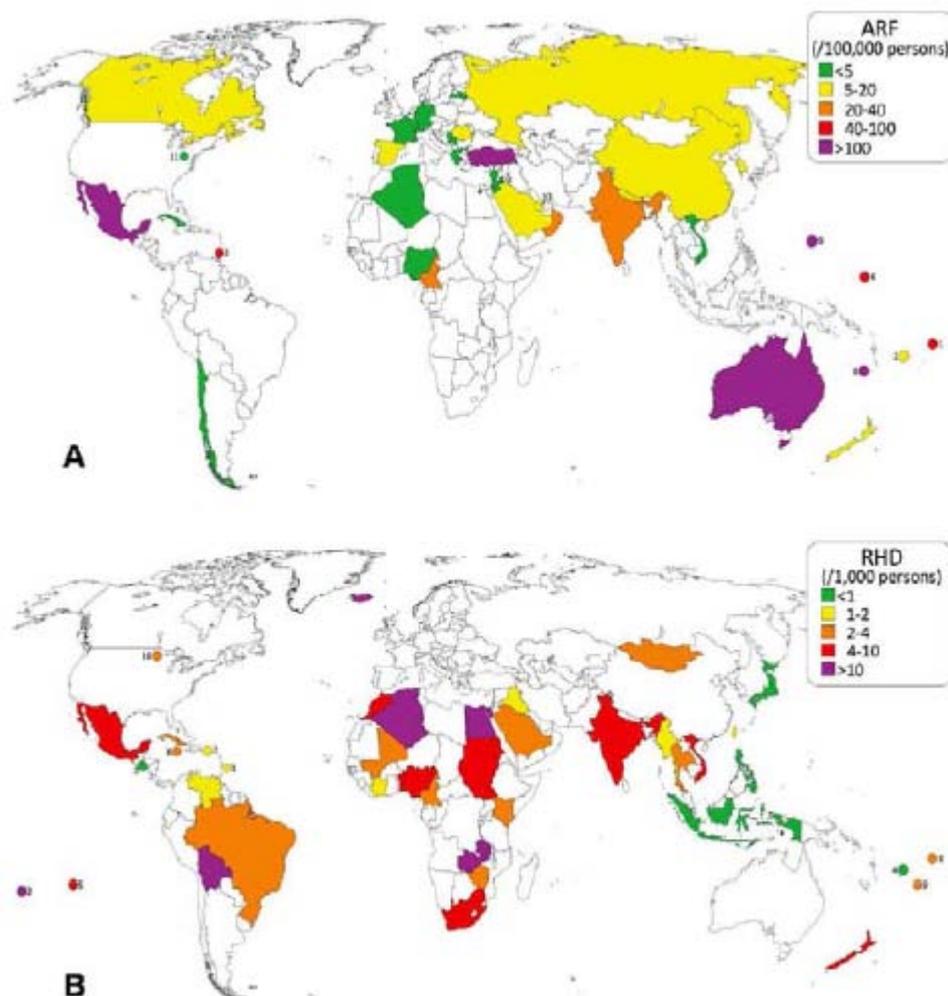
2.1 Epidemiologia

A FR possui distribuição universal, mas com marcada diferença nas taxas de incidência e prevalência entre os diversos países (FIG. 1). Essa é uma doença que está frequentemente associada à pobreza e às más condições de vida. A baixa prevalência nos países desenvolvidos está provavelmente ligada a padrões de higiene e uso rotineiro de antibióticos para tratamento de faringite aguda. Diferentemente de países mais desenvolvidos, a FR é a principal etiologia das valvopatias no território brasileiro, responsável por até 70% dos casos. É uma doença que afeta especialmente crianças e adultos jovens⁷.

Estudos realizados na população de escolares em algumas capitais brasileiras estimaram a prevalência de cardiopatia reumática entre um e sete casos/1.000, enquanto nos Estados Unidos a prevalência está entre 0,1 e 0,4 caso/1.000 escolares. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima existir cerca de 15,6 milhões de portadores de cardite reumática crônica no mundo, com aproximadamente 300.000 novos casos de FR por ano e 233.000 óbitos atribuídos à FR⁷.

Acredita-se que 30% das pessoas afetadas por FR aguda desenvolvem sequelas valvares. A valvopatia mitral reumática mais comum é a dupla lesão, manifestada entre a segunda e a quinta décadas de vida. Caracteristicamente, a insuficiência mitral (IM) corresponde à lesão aguda, enquanto a estenose, às lesões crônicas. Entretanto, é possível que pacientes apresentem graus variados de estenose e insuficiência. O intervalo entre o episódio inicial de FR e a evidência clínica da EM varia entre poucos anos até mais de 20 anos. Aproximadamente 25% de todos os pacientes com doença cardíaca reumática apresentam EM pura e outros 40%, EM e IM combinadas. O envolvimento multivavular é observado em 38% dos pacientes portadores de EM, sendo que a valva aórtica é afetada em quase 38% e a valva tricúspide em 6%. Dois terços de todos os pacientes com EM reumática são mulheres^{8,9}.

FIGURA 1 - Mapa da distribuição da febre reumática aguda (A) e cardiopatia reumática crônica (B) no mundo, com base em dados de 1991 até o presente



Fonte: Seckeler e Hoke¹⁰.

2.1.4 Fisiopatologia da FR

A FR é uma complicação não supurativa da faringoamigdalite causada pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A e decorre de resposta imune tardia a essa infecção em populações geneticamente predispostas. Após a faringite inicial, um período latente de duas a três semanas ocorre antes dos primeiros sinais de FR aguda. A doença se apresenta com várias manifestações que podem incluir artrite, coreia, nódulos subcutâneos e eritema marginado. O mecanismo patogênico não está completamente esclarecido. A faringite estreptocócica é

necessária e é preciso haver predisposição genética. As evidências são escassas sobre a importância de toxinas bacterianas. O mimetismo molecular parece ter importância no início da injúria tecidual, mas os fatores responsáveis pela perpetuação do processo não estão claros¹¹.

A mais temível complicação da FR é a cardite, pois é a única que pode deixar sequelas e acarretar óbito. Ocorre entre 40 e 70% nos primeiros surtos, embora séries mais recentes em que a ecocardiografia foi utilizada tenham demonstrado prevalências mais elevadas. Desses com evidência de cardite inicial, aproximadamente 50% desenvolvem lesões valvares orgânicas. Além disso, mais de 75% dos pacientes com episódios recorrentes de FR possuem algum grau de acometimento valvar após 45 anos de seguimento¹¹. A cardite tende a aparecer em fase precoce e, mais frequentemente, é diagnosticada nas primeiras três semanas da fase aguda⁷.

O acometimento cardíaco é caracterizado pela pancardite, entretanto, são as lesões valvares as responsáveis pelo quadro clínico e pelo prognóstico. O acometimento endocárdico constitui marcador da cardite, envolvendo com mais frequência as valvas mitral e aórtica. Na fase aguda, a lesão mais frequente é a IM, seguida pela insuficiência aórtica. Por outro lado, as estenoses valvares ocorrem mais tardiamente, na fase crônica⁷.

Na febre reumática aguda verificam-se inflamação e edema das cúspides, com depósito de pequenos trombos de fibrina e plaquetas ao longo das zonas de contato das cúspides. A cicatrização posterior leva à deformação característica da valva, com obliteração da arquitetura normal da cúspide pela fibrose, neovascularização e aumento no depósito de colágeno e na celularidade tecidual. Calcificação sobreposta resulta em disfunção adicional. Essas alterações anatômicas levam à aparência típica da valva mitral reumática¹².

Quando as cúspides se abrem na diástole, aqueles relativamente flexíveis se curvam devido à restrição da movimentação de suas extremidades. Essa curvatura diastólica é mais evidente na movimentação da cúspide anterior e se torna menos proeminente à medida que as cúspides se tornam mais fibróticas e calcificadas. A FR resulta em mudanças peculiares da valva mitral; o espessamento das bordas das cúspides, a fusão das comissuras e o

encurtamento e fusão das cordoalhas são descritos como características diagnósticas⁷.

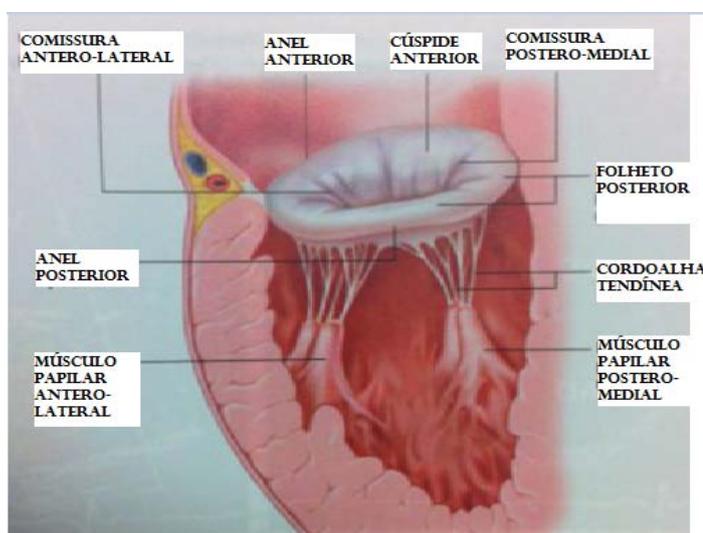
A correlação entre a variabilidade geográfica na prevalência da doença e a idade na qual os pacientes manifestam EM grave são descritas como evidências de que a infecção recorrente é um fator importante na progressão da doença. Na população da América do Norte e Europa, onde há aproximadamente um caso em 100.000, os pacientes apresentam obstrução valvar grave na sexta década de vida. Em contraste, na África, onde a prevalência da doença é de 35 em 100.000, a forma grave da doença é frequentemente observada em adolescentes^{2,8}.

2.3 Estenose mitral

2.3.1 Definição e etiologia

O aparelho valvar mitral envolve as cúspides, cordoalha tendinosa, músculos papilares e anel mitral (FIG. 2). A valva mitral normal é uma estrutura complexa cujos componentes têm que permitir que grande fluxo de sangue passe do AE para o ventrículo esquerdo (VE). A EM é uma obstrução do fluxo sanguíneo no nível da valva mitral, como resultado de uma anormalidade no aparato mitral, o que prejudica a abertura valvar normal durante o enchimento diastólico do VE⁸.

FIGURA 2 - Valva mitral



Fonte: Otto e Bonow¹².

Nos adultos normais, a área transversal do orifício da valva mitral é de 4 a 6 cm². Quando o orifício é reduzido a, aproximadamente, 2 cm², o sangue só pode fluir do átrio para o VE se impulsionado por um gradiente de pressão. Quando a abertura da valva mitral é reduzida abaixo de 1 cm², o gradiente de pressão é de cerca de 20 mmHg. Isso significa que, em caso de pressão diastólica ventricular esquerda normal, a pressão atrial esquerda média de aproximadamente 25 mmHg é necessária para a manutenção do débito cardíaco de repouso normal¹².

Na grande maioria dos casos, a EM é causada pelo acometimento reumático da valva mitral, embora apenas 50 a 70% dos pacientes reportem história de febre reumática. Em estudo de doença valvar após ressecção cirúrgica, 99% das valvas apresentaram achados inflamatórios compatíveis com a etiologia reumática, com espessamento e imobilidade das cúspides valvares. Outras causas mais raras são: endocardite infecciosa, calcificação do anel mitral, malformação congênita, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome carcinoide, endomiocardiofibrose e artrite reumatoide¹².

2.3.2 Classificação

Embora a EM seja mais bem descrita como uma doença contínua e não exista um valor único que defina sua importância, a gravidade da EM é classicamente graduada com base em dados hemodinâmicos e de história natural, usando o gradiente médio, a pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) e a área valvar em: leve, moderada e grave (TAB. 1)⁸.

TABELA 1 - Classificação da gravidade da estenose mitral⁸

	LEVE	MODERADA	GRAVE
Gradiente médio (mmHg)	< 5	5-10	> 10
PSAP (mmHg)	< 30	30-50	> 50
AVM (cm ²)	> 1,5	1,0-1,5	< 1,0

PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; AVM: área valvar mitral.

2.3.3 História natural e tratamento da EM

Na ausência de correção, a EM é progressiva. A taxa anual de redução da área valvar é variável, estudos hemodinâmicos e ecocardiográficos relatam perda anual média de 0,09 a 0,32 cm² ¹³. A diminuição da área valvar para menos de 2,5 cm² tipicamente acontece antes do desenvolvimento dos sintomas aos esforços e é necessária a redução da área mitral para menos de 1,5 cm² para o desenvolvimento de dispneia de repouso, embora não exista uma relação direta entre área valvar e sintomas. Quando o orifício é reduzido para 2 cm², a EM é leve e existe pequeno gradiente de pressão entre o AE e VE. Quando o orifício é menor que 1 cm², a EM é importante e é necessário significativo gradiente de pressão para manter o enchimento ventricular^{8,12}.

O gradiente transmitral diastólico é a expressão fundamental da EM e resulta em aumento da pressão atrial esquerda, que por sua vez aumenta as pressões pulmonares venosa e capilar, provocando dispneia. Em pacientes com obstrução crônica importante, a pressão venosa pulmonar é muito alta e o edema pulmonar pode não ocorrer por reduzida permeabilidade microvascular^{8,12}.

As arteríolas pulmonares podem reagir com vasoconstrição, hiperplasia intimal e hipertrofia da camada média, que leva à hipertensão pulmonar com efeitos secundários no coração direito. O gradiente de pressão transvalvar para qualquer área valvar é uma função do quadrado da taxa de fluxo transvalvar. Dessa forma, quando a taxa de fluxo dobra, o gradiente pressórico quadruplica-se. As primeiras crises de dispneia, em geral, são precipitadas pela taquicardia resultante de exercício, gravidez, hipertireoidismo, anemia, infecção ou FA. Esses fatores elevam a taxa de fluxo sanguíneo através do orifício mitral, gerando elevação da pressão atrial esquerda adicional, e reduzem o tempo de enchimento diastólico, resultando em redução do débito cardíaco^{8,12}.

Estudos que avaliaram a história natural dos pacientes com EM evidenciaram que a média entre a FR e os sintomas foi de 16,3 anos. Após 25 anos do episódio inicial de FR, 8% dos pacientes estavam assintomáticos, 9% apresentavam classe funcional de acordo com *New York Heart Association* (NYHA) II, 33% classe funcional NYHA III e 50% classe funcional NYHA IV ou tinham sido submetidos à troca valvar. A progressão da incapacidade leve para

grave demorou média de 9,2 anos (QUADRO 1). Estudo sobre a história natural da EM, acompanhando 271 pacientes 26 anos após o diagnóstico, revelou que a sobrevivência em 10 anos nos pacientes em classe funcional I, II, III e IV foi de, respectivamente, >80, 69, 33 e 0%. Em 20 anos de seguimento, 49% dos pacientes em classe funcional II e nenhum dos pacientes em classe funcional III estavam vivos¹⁴.

QUADRO 1 – Classificação clínica da *New York Heart Association* (NYHA)

Classe I	Sem limitações para atividades físicas; atividade física comum não causa dispneia, palpitações ou fadiga
Classe II	Leve limitação para atividades físicas, confortável em repouso; atividade física comum causa dispneia, palpitações ou fadiga
Classe III	Limitação importante para atividades físicas, confortável em repouso; atividade física menos intensa que a comum causa dispneia, palpitação ou fadiga
Classe IV	Incapaz de realizar qualquer atividade física sem desconforto, sintomas presentes em repouso; se qualquer atividade física for empreendida o desconforto aumenta

Fonte: MacMurray¹⁵.

O aumento do átrio esquerdo predispõe, ainda, à FA e à embolia sistêmica. A FA permanente ou paroxística é a complicação mais comum da EM, ocorrendo em 40% dos pacientes com EM grave. FA de início recente é o principal fator que leva um paciente assintomático a se tornar sintomático. A embolia sistêmica é uma complicação temida da EM, cuja incidência varia de 9-14%, com 60-75% desses episódios sendo de embolias cerebrais. Embora a embolização sistêmica ocorra mais frequentemente em pacientes com FA, 20% dos portadores de EM e eventos embólicos sistêmicos encontram-se em ritmo sinusal^{2,12}.

A morte por EM ocorre devido à falência progressiva do coração direito e/ou a edema pulmonar em 60% dos casos. Muitos dos outros óbitos são devido a eventos embólicos. Em estudos antigos, a endocardite infecciosa era responsável por 5-8% das mortes, entretanto, a grande maioria dos óbitos por endocardite infecciosa ocorreu antes do advento dos antibióticos¹⁴.

2.3.4 Tratamento da EM

A EM é uma desordem mecânica e para alterar a sua história natural seria necessária intervenção valvar com cirurgia cardíaca ou por meio da VMP. Entretanto, a terapia farmacológica pode aliviar os sintomas de pacientes que estão aguardando intervenção ou naqueles que permaneceram sintomáticos após o procedimento. Além disso, é importante no manejo e profilaxia de complicações¹².

A terapia farmacológica consiste em diuréticos, betabloqueadores, digoxina, profilaxia secundária à FR e profilaxia de tromboembolismo venoso. A terapia com diuréticos de alça e restrição salina é importante no manejo da congestão pulmonar e em estágios mais tardios da doença, quando a insuficiência ventricular direita se desenvolveu, sendo também importante na melhora dos sintomas de congestão hepática e edema periférico. Os betabloqueadores reduzem a frequência cardíaca e o débito cardíaco, levando à diminuição do gradiente transmitral e da pressão capilar pulmonar. Apesar das vantagens fisiológicas, os estudos avaliando melhora da capacidade funcional com betabloqueadores na EM são discordantes. A digoxina pode ser útil para o controle da resposta ventricular em pacientes com FA, apesar de não ser a primeira escolha¹².

Embora as alterações degenerativas na EM possam representar resposta ao fluxo turbulento em uma valva alterada pela FR, também existem evidências de que repetidos episódios de cardite reumática contribuam para a história natural mesmo na ausência de sinais clínicos de FR aguda. Dessa forma, a profilaxia da FR deve atrasar a progressão da EM. A duração da profilaxia é incerta e fatores como idade, tempo decorrido do último ataque de FR, número de ataques de FR, presença e gravidade do acometimento cardíaco prévio interferem⁷.

Não existem estudos randomizados que determinem a eficácia da anticoagulação em longo prazo na profilaxia de eventos tromboembólicos. Evento embólico prévio já foi demonstrado como importante preditor de novos eventos, com benefício da anticoagulação. FA permanente, persistente ou paroxística e trombo no AE constituem indicação de anticoagulação¹⁶. Apesar de controverso,

algumas diretrizes indicam a anticoagulação também em pacientes que têm contraste espontâneo no AE, mesmo estando em ritmo sinusal. Essa recomendação tem como base uma pesquisa que registrou contraste espontâneo como importante preditor de eventos embólicos¹⁷. O aumento do diâmetro do AE >55 mm é também uma indicação de anticoagulação em algumas diretrizes, apesar de controversa, devido a uma evidência ainda mais fraca^{4,17,18}.

2.3.5 Valvuloplastia mitral percutânea

Antes do advento da VMP, os pacientes com EM sintomáticos eram tratados com comissurotomia aberta ou fechada. A comissurotomia fechada foi descrita na década de 1940. Subsequentemente após o desenvolvimento da circulação extracorpórea, a comissurotomia aberta substituiu a comissurotomia fechada em muitos países, nas décadas de 1960 e 1970. Em 1982, Kanji Inoue, cirurgião japonês, desenvolveu a ideia de insuflar um balão de borracha na valva mitral estenosada. Inicialmente, essa técnica ficou restrita a países asiáticos. Nos demais países o balão cilíndrico utilizado para valvuloplastia pulmonar era usado para VMP. Subsequentemente, surgiu a ideia do balão duplo na Arábia Saudita. Apesar de efetivo, o balão duplo mostrou-se tecnicamente mais trabalhoso e com elevados índices de complicações. De fato, o balão único de Inoue tornou-se a técnica mais disseminada pelo mundo (FIG. 3). Estudos de patologia evidenciaram que o mecanismo do sucesso da VMP é o descolamento das comissuras³.

Pesquisas que compararam a comissurotomia cirúrgica com a VMP revelaram que esta tem taxas de sucesso melhores ou iguais e taxas de reestenose comparáveis. Estudos randomizados comparando a VMP e a comissurotomia fechada mostraram que a VMP é superior à comissurotomia fechada, promovendo uma área valvar mitral maior e mais durabilidade em longo prazo^{3,19,20}.

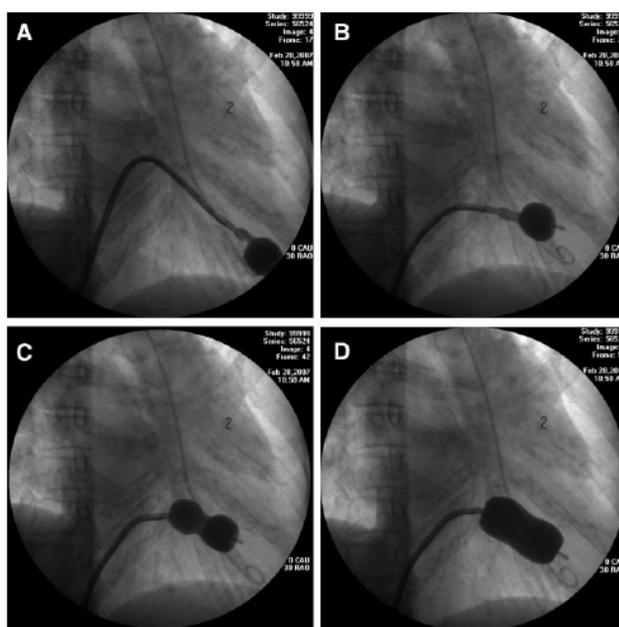
As taxas de sucesso e complicações estão relacionadas à seleção dos pacientes e experiência da equipe²¹. O sucesso do procedimento é definido como área valvar acima de 1,5 cm² na ausência de regurgitação mitral moderada a grave, atingida em mais de 80% dos casos. O seguimento clínico em longo prazo

confirma a eficácia do procedimento com taxa de sobrevida livre de eventos entre 30 e 70% em 10-20 anos, dependendo das características clínicas dos pacientes. Quando o resultado imediato é insatisfatório, a cirurgia é necessária em curto período de tempo após o procedimento. Entretanto, após VMP com sucesso, os resultados em longo prazo são bons na maioria dos casos e podem ser preditos pelas características anatômicas e clínicas. A piora da capacidade funcional geralmente ocorre após vários anos, relacionada à reestenose. A VPM com sucesso parece reduzir a incidência de eventos embólicos¹⁸.

A complicação mais comum é o aumento da regurgitação mitral. Na maioria dos casos, a regurgitação mitral aumenta discretamente sem repercussões para o paciente. A regurgitação mitral grave varia de 1,4 a 9,4%, dependendo da série³.

O hemopericárdio é outra complicação grave, com incidência de 0-2%. Apesar de raro, pode ocorrer perfuração de câmaras cardíacas. Também pode haver deslocamento de microtrombos do AE ou do apêndice atrial esquerdo. A frequência de acidente vascular cerebral é de 0,5-1%. *Shunt* no nível da punção do septo interatrial pode ser detectado em 10 a 90% dos pacientes, é normalmente pequeno e quase nunca acarreta repercussão hemodinâmica.

FIGURA 3 - Valvuloplastia mitral percutânea: manipulação do cateter balão de Inoue³



Fonte: Masakiyo e Takeshi³.

2.4 Átrio esquerdo e estenose mitral

2.4.1 Átrio esquerdo

O AE tem as seguintes funções:

- a) 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. Essa função é modulada pela contração ventricular a partir 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)²².
- b) Função de condução passiva de sangue no início da diástole ventricular após a abertura da valva mitral. 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)²³.
- c) Na diástole tardia o AE funciona como bomba, aumentando o volume de ejeção ventricular em 20 a 30% em indivíduos normais, sendo esse aumento substancialmente maior em caso de alteração do relaxamento. A modulação dessa função é exercida pela complacência ventricular, pela pressão diastólica final e pela contratilidade intrínseca do miocárdio atrial²³.
- d) Função de sensor de volume, liberando peptídeo natriurético atrial em resposta ao estiramento intermitente, de forma que a diurese induzida pelo peptídeo natriurético atrial possa ajudar a restaurar o volume sanguíneo a valores normais¹².
- e) O AE contém receptores para o braço aferente de vários reflexos, incluindo mecanorreceptores que aumentam a razão de descarga

sinusal. Portanto, o exercício e retorno venoso aumentado contribuem para a taquicardia¹².

O AE tem diversas diferenças na estrutura e função em comparação aos ventrículos, incluindo miócitos menores e um potencial de ação com duração mais curta, assim como um tipo mais fetal de miosina (tanto de cadeia leve como pesada). A repolarização atrial mais rápida é tida como uma consequência do aumento de correntes de potássio. Em geral, essas alterações histológicas e fisiológicas podem ser relacionadas à reduzida necessidade de gerar pressões elevadas dentro da câmara, sendo em vez disso bastante sensível às alterações de volume, conservando ao mesmo tempo uma ação contrátil suficiente para ajudar o enchimento ventricular e responder a estímulos inotrópicos.

O volume do AE é determinado por três pontos durante o ciclo cardíaco. Imediatamente antes da abertura da valva mitral, o AE tem o volume máximo, refletindo a função de reservatório. Com a abertura da valva mitral, o AE se descomprime rapidamente, em parte devido ao efeito da sucção do VE normal durante o início da diástole. O segundo ponto é alcançado imediatamente antes da sístole atrial. Com a subsequente contração atrial, existe esvaziamento adicional do AE até alcançar o fim da diástole ventricular. O volume mínimo do AE é medido imediatamente após a contração atrial¹².

2.4.2 Métodos de avaliação do átrio esquerdo

A ecocardiografia vem progressivamente se tornando importante método de avaliação da função do AE, considerando-se sua simplicidade, disponibilidade e caráter não invasivo. Existem diversos parâmetros ecocardiográficos, variando desde aqueles derivados de métodos convencionais, como o Doppler pulsátil e o ecocardiograma bidimensional (ECO2D), até novas tecnologias, como a estimativa dos volumes atriais pelo ECO3D e da deformação do miocárdio atrial pelo speckle tracking *strain*^{24,25}.

O AE pode ser visualizado por meio de múltiplas incidências ecocardiográficas. O tamanho do AE é medido ao final da sístole ventricular, quando apresenta sua maior dimensão. A medida padrão utilizada na clínica e em

pesquisas prévias é a medida linear anteroposterior utilizando o modo M na incidência paraesternal eixo longo. A avaliação do AE na dimensão anteroposterior revela que o aumento atrial ocorre de forma proporcional em todos os diâmetros, o que muitas vezes não é o caso. O aumento do AE na dimensão anteroposterior pode ser restrito pela caixa torácica entre o esterno e a coluna vertebral. O aumento predominante na dimensão superior-inferior e médio-lateral altera a geometria do AE e a dimensão anteroposterior pode não ser representativa do tamanho atrial. Logo, essa medida é pouco sensível e muito específica para avaliação do tamanho do AE^{24,25}.

A forma do AE é assimétrica, assim a avaliação do tamanho atrial é mais acurada quando realizada por medidas de volume, e não por medidas lineares²⁵. A avaliação do volume do AE por meio do ECO2D pode ser realizada pelos seguintes métodos: a) volume derivado da medida linear usando a fórmula do cubo, que mostra o AE com forma esférica; b) volume derivado do método biplanar de área-comprimento, exibindo o AE com forma de elipse; c) volume medido usando o método de biplanar de Simpson (divide o AE em uma série de discos e o volume total é igual à soma do volume dos discos). Os dois últimos métodos foram validados em estudos comparativos com medidas do volume atrial por angiografia e tomografia computadorizada. O método biplanar necessita de menos estimativas de formas geométricas e, assim, tem mais acurácia (FIG. 4)²⁶.

FIGURA 4 – Medida do volume do átrio esquerdo por meio do ecocardiograma bidimensional utilizando o método de Simpson



Fonte: arquivo do autor.

O ecocardiograma tende a subestimar o volume atrial esquerdo, quando comparado à ressonância magnética (RNM) ou à tomografia computadorizada. Entretanto, a questão fundamental é identificar um método de avaliação reproduzível, 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 obtidas 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 método²⁷.

O método ecocardiográfico mais utilizado na avaliação da função do AE baseia-se na medida da variação volumétrica ao longo do ciclo cardíaco, validado na literatura. 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 eletrocardiograma (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 ECG²⁷.

Tradicionalmente, a estimativa dos volumes é feita pela ECO2D nos cortes apicais quatro e duas câmaras, utilizando-se tanto o método biplanar de área comprimento, quanto o método de Simpson. Ambos os métodos são considerados satisfatórios, apesar de baseados em fórmulas matemáticas. 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 $Vol_{pre-A} = 15 \pm 5 \text{ mL/m}^2$. Com esses três volumes que refletem as funções atriais ao longo do ciclo cardíaco (reservatório, conduto e bomba), vários outros parâmetros são calculados (QUADRO 2)²⁷:

QUADRO 2– 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	$Vol_{pre-A} - Vol_{min} / Vol_{pre-A}$

Fonte: Blume *et al.*²⁷.

2.4.3 Ecocardiografia tridimensional

A ecocardiografia passou por numerosos avanços e acréscimos de novas modalidades de investigação ultrassonográfica, desde as suas primeiras aplicações clínicas na década de 50. O melhor conhecimento da física do som e do ultrassom foi resultado de intensa investigação científica nos últimos séculos. As diversas modalidades de ecocardiografia trouxeram novas possibilidades de investigação diagnóstica e de melhor entendimento da fisiologia cardíaca e da fisiopatologia das cardiopatias²⁸.

Observou-se, assim, a introdução da ecocardiografia em modo M nas décadas de 50 e 60, com a importante contribuição de Edler, Schmitt e Effert, e do ECO2D, com a genial contribuição de Eggleton e Feigenbaum, nas décadas de 60 e 70. Ainda na década de 70 e início da década de 80, iniciou-se o emprego do Doppler pulsátil para a observação dos fluxos cardíacos, com a publicação de importantes manuscritos de Holen, Hatle e associados. Também na década de 70 foi feita a primeira descrição de investigação transesofágica cardíaca em monoplanar²⁸.

Na década de 80, iniciaram-se os primeiros estudos com mapeamento de fluxos com Doppler colorido, o que veio revolucionar a investigação das cardiopatias congênicas e das valvopatias cardíacas. Em relação ao ECO3D, a descrição inicial tridimensional de estrutura humana foi feita em 1961, a partir da investigação ultrassonográfica da órbita humana por Baum e Greenwood²⁸.

A primeira descrição de imagem tridimensional cardíaca foi realizada em 1974, por Dekker *et al.*, utilizando braço mecânico para a aquisição das imagens. Naquela época, o interesse fazia-se pela possibilidade da aferição dos volumes ventriculares. Em 1976, Moritz, Shreve e associados descreveram a aquisição tridimensional com o emprego de localizador acústico. Em 1977, Raab relatou, em Boulder, Colorado, Estados Unidos da América (EUA), a possibilidade da aquisição de imagens ecocardiográficas tridimensionais de forma eletromecânica, a partir do *freehand scanning*. Na Alemanha, em 1980, adotou-se a ecocardiografia tridimensional rotacional e em 1981, nos EUA, Pearlmann *et al.* registraram a aquisição de imagens a partir da *fanlike acquisition*²⁸.

Na década de 90, foi descrita a ecocardiografia transesofágica tridimensional a partir de investigações em três diferentes centros: na *TuftsUniversity - New England Medical Center*, Boston, EUA, por Pandian *et al.*; no *Erasmus Thorax Center*, Rotterdam, Holanda, por Chen *et al.*; e na *Alabama University*, Alabama, EUA, por Nanda *et al.* No início do século XXI, surgiu a ecocardiografia tridimensional em tempo real, a partir de tecnologia digital matricial, considerado significativo passo à frente para a aplicação e inclusão na prática clínica da ecocardiografia tridimensional²⁸.

O entendimento das estruturas cardíacas em duas dimensões 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 de volumes, massa e função das câmaras por meio do ECO2D baseia-se em modelos geométricos preestabelecidos, sempre se supondo que a forma da câmara aproxima-se da do modelo.

A ecocardiografia tridimensional representa, nos dias atuais, a maior inovação no campo do ultrassom 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 do ECO3D foi demonstrada na avaliação dos volumes e massa das câmaras, evitando-se erros baseados em pressupostos geométricos; na avaliação da função ventricular (regional e global), além de auxiliar na quantificação da dissincronia mecânica; na obtenção de imagens reais das valvas cardíacas; na avaliação volumétrica de lesões regurgitantes e *shunts*, por intermédio do *color Doppler* tridimensional; e na ecocardiografia sob estresse²⁹.

O termo ecocardiografia tridimensional refere-se amplamente a várias abordagens para aquisição e exibição das imagens de ultrassom cardíaco. Um dos desafios do ECO3D é assegurar a adequada resolução da imagem em todas as três dimensões, dadas as restrições físicas do ultrassom e o formato do transdutor. Outro desafio é assegurar a resolução temporal, assim como a resolução espacial³⁰.

Há duas abordagens básicas para a aquisição dos dados ecocardiográficos em três dimensões: imagem volumétrica do ultrassom e imagem bidimensional

em múltiplos planos com locação em três dimensões. A imagem volumétrica utiliza complexo transdutor multifases que simultaneamente adquire dados do ultrassom de um volume piramidal em três dimensões. As vantagens da aquisição da imagem de ultrassom volumétrica incluem a formação da imagem em tempo real e sua rápida aquisição. Sua desvantagem é a dificuldade de otimizar simultaneamente a qualidade da imagem para todas as estruturas em um volume em três dimensões. A direção do feixe de ultrassom relativo às estruturas de interesse afeta a qualidade da imagem, porque a resolução ainda depende da orientação do feixe de ultrassom em relação ao refletor especular, com resolução ótima na direção axial para estruturas perpendiculares ao feixe de ultrassom²⁸.

A aquisição de imagens do ECO3D também pode ser realizada pela aquisição de imagens bidimensionais em múltiplos planos. Essa abordagem pode ser usada com aquisição rotacional da imagem, a partir de uma localização única do transdutor. Alternativamente, as imagens podem ser adquiridas de múltiplas posições do transdutor quando combinado com um sistema localizador, que registra a posição e o ângulo de cada plano de imagem. As vantagens da aquisição de imagens bidimensionais para imagens tridimensionais são a otimização da qualidade da imagem em cada um de seus planos e a combinação dos dados de localizações múltiplas do transdutor. Isso produz um conjunto de dados mais completo do que a de um transdutor em uma única locação volumétrica. As desvantagens incluem erros de registro das imagens se o transdutor (com varredura rotacional) ou o paciente se movem durante o período de aquisição e o fato de que o tempo necessário para reconstruir a imagem tridimensional a partir de planos de imagens bidimensional não ser simultâneo³⁰.

Existem três abordagens para a exibição dos dados ecocardiográficos em três dimensões: exibição em tempo real, planos de imagens bidimensionais simultâneos e reconstrução de bordas³⁰.

O ECO3D em tempo real possui quatro modos: 3D *live*, 3D *zoom*, 3D *full-volume* e 3D *color Doppler*. O 3D *live* é o comando utilizado para mudar a visibilização 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 determinado volume de interesse em mais 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*²⁹.

A terminologia hoje amplamente utilizada, denominada “em tempo real”, 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 concluído²⁹.

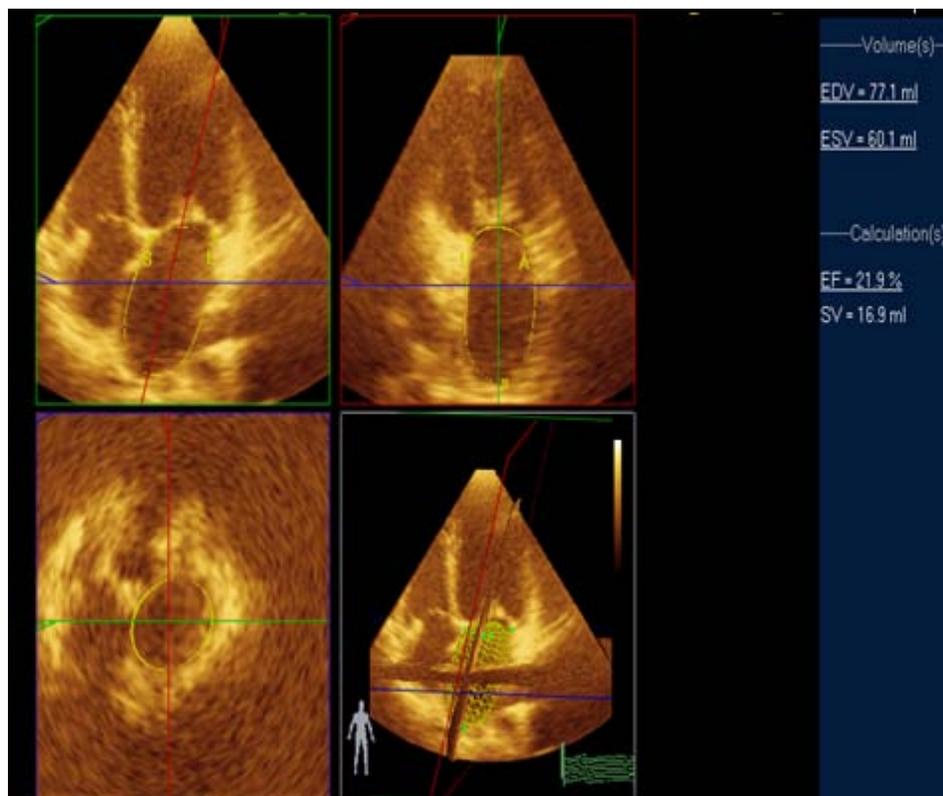
A avaliação pelo ECO3D de volumes do ventrículo esquerdo demonstrou ser mais acurada e reprodutível que a avaliação bidimensional²⁹. Dessa forma, vários estudos estão empregando a ecocardiografia tridimensional na medida do volume atrial esquerdo.

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. 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^{31,32} (FIG. 5). Dessa maneira, as medidas dos volumes do AE pelo ECO3D independem de inferências geométricas, são menos examinadores-dependentes, uma vez que utilizam detecção automática da borda endocárdica e são pouco dependentes da orientação planar.

Em estudo multicêntrico avaliando 92 pacientes pelo ECO2D e ECO3D com grande variação nos volumes de AE, observou-se que os volumes de AE obtidos pelo ECO3D foram mais acurados que os do ECO2D, tendo-se a ressonância magnética (RNM) como padrão-ouro de comparação ($r=0,93$ vs. $r=0,74$ para volume máximo do AE; $r=0,88$ vs. $r=0,82$ para volume mínimo). A variabilidade inter e intraobservador do ECO2D e ECO3D para o volume máximo

foi similar (7 a 12%) e o ECO3D foi mais acurado na identificação do aumento atrial esquerdo que o ECO2D (índice de Kappa = 0,88 vs. 0,71)³³⁻³⁸.

FIGURA 5 – Medidas dos volumes e da fração de esvaziamento do átrio esquerdo por meio da ecocardiograma tridimensional



Fonte: arquivo do autor.

2.4.4 Remodelamento atrial esquerdo

O remodelamento atrial esquerdo refere-se a uma adaptação dependente do tempo dos miócitos cardíacos, para manter a homeostase contra fatores estressores externos. O tipo e a extensão do remodelamento dependem da intensidade e duração da exposição aos fatores estressores. A resposta adaptativa pode ocorrer em nível iônico/genômico em curto período de tempo (em 30 minutos de exposição ao estressor), em nível celular (hibernação) em um período de tempo médio (uma semana) e em nível celular/extracelular (apoptose e fibrose) em um longo período de tempo (cinco semanas ou mais), sendo este último processo irreversível^{5,12}.

Os estressores atriais mais comuns são a taquicardia, com taxa alta de despolarização celular e sobrecarga de volume e pressão. A EM impõe importante sobrecarga de pressão ao AE. As respostas adaptativas incluem aumento, hipertrofia, necrose e apoptose de miócitos, alterações na matriz extracelular, recalibração da produção de energia, mudanças na expressão celular de canais iônicos e hormônios atriais e reversão para programas de genes fetais. Essas alterações promovem uma cascata de reações que levam ao remodelamento atrial, com consequências estruturais, funcionais, elétricas, metabólicas e neuro-hormonais. A dilatação atrial esquerda é a principal característica do remodelamento estrutural do AE. As funções de bomba e reservatório do AE estão comprometidas, enquanto a função de condução está aumentada⁵. As arritmias, principalmente a FA, são as principais consequências do remodelamento elétrico. Aumento no peptídeo natriurético atrial, no peptídeo natriurético cerebral, na angiotensina II, na aldosterona, no fator de crescimento beta e na hiperinervação simpática foram descritos no processo de remodelamento atrial^{5,12}.

O remodelamento atrial esquerdo é reversível, especialmente nas fases iniciais dos distúrbios funcionais e estruturais. Alguns estudos demonstraram redução do volume atrial e melhora da função após certos medicamentos, restauração do ritmo sinusal e após reparação de valvopatias mitrais⁵. A maioria dos estudos que avaliaram o AE antes e após VMP obteve redução do volume atrial esquerdo e melhora da função atrial após VMP^{6,39-41}. Estudo com

seguimento médio de 11 anos após VMP verificou que o volume do AE aumentou em longo prazo após o procedimento em pacientes com FA permanente⁶. O aumento do AE, fração de esvaziamento reduzida e forma esférica foram associados a aumento da taxa de eventos embólicos^{16,18,42}. Dessa forma, o remodelamento atrial com redução do volume e melhora da função após VMP pode contribuir para melhores desfechos clínicos em longo prazo, especialmente na potencial redução dos eventos embólicos.

2.4.5 Fibrilação atrial na estenose mitral

A FA é uma taquiarritmia supraventricular com ativação atrial incoordenada e contração atrial inefetiva. Sua prevalência aproximada na população geral é de 1,5-2%, aumentando com a idade. A FA é associada a risco cinco vezes mais alto de acidente vascular cerebral e três vezes mais alto de insuficiência cardíaca. Hospitalização decorrente dessa arritmia também é muito comum⁴³.

A FA é frequente na EM, com incidência estimada em 40% nos casos mais graves. Essa arritmia é relacionada ao aumento atrial e à elevação da pressão no AE. Inicialmente é um distúrbio eletrofisiológico em resposta ao estiramento da musculatura atrial e perpetuado por alterações estruturais atriais. Pacientes com grande aumento do AE e aqueles com FA de longa duração não respondem bem às medidas de controle do ritmo, mesmo após VMP ou cirurgia de troca valvar mitral. A FA geralmente progride da forma paroxística para a persistente em um período variável de tempo. A natureza progressiva da FA é consistente com estudos que mostram que a própria FA causa remodelamento elétrico e estrutural do AE, levando a um ciclo vicioso de FA gerando FA. A cardioversão da FA e a manutenção do ritmo sinusal têm mais chances de obter sucesso se a duração da FA é inferior a seis meses^{2,12,43,44}.

A FA tem efeitos profundos na história natural da EM e pode precipitar ou piorar os sintomas devido à perda da contribuição atrial ao enchimento ventricular e devido ao seu curto período de enchimento diastólico, quando a frequência ventricular está elevada. O início de FA é o fator mais comum que torna pacientes assintomáticos em sintomáticos. Além disso, essa arritmia predispõe à formação

de trombos no AE e ao desenvolvimento de eventos embólicos sistêmicos. Os pacientes com EM e FA têm incidência de 4 a 6% de eventos embólicos ao ano^{2,12,43,44}. O impacto do procedimento valvar na prevenção de FA não está bem estabelecido. Entretanto, o efeito da abertura valvar com conseqüente redução da pressão atrial esquerda no remodelamento atrial em pacientes com FA permanente parece não ser tão expressivo como é nos pacientes em ritmo sinusal. Dessa forma, o padrão do remodelamento atrial com o procedimento valvar, conforme o ritmo cardíaco basal, representa um aspecto controverso que deve ser mais bem explorado.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar os efeitos agudos e crônicos da VMP sobre o remodelamento do AE, expresso pela fração de esvaziamento atrial medida por meio do ECO3D.

3.2 Objetivos específicos

- a) Verificar e comparar os valores da fração de esvaziamento total do AE de acordo com o ritmo cardíaco basal antes, imediatamente e em longo prazo após a VMP.
- b) Identificar os determinantes da fração de esvaziamento total do AE em longo prazo após a VMP.

4 MÉTODOS

4.1 Definições

4.1.1 Definição de pacientes candidatos à valvuloplastia mitral percutânea

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

4.1.2 Definição de sucesso da valvuloplastia mitral percutânea

O sucesso da VMP foi definido como o aumento da área valvar mitral maior que 1,5 cm², na ausência de aumento do grau de regurgitação mitral avaliada ao ecocardiograma 24-48 horas após o procedimento. A avaliação da área valvar mitral após a VMP foi realizada pelo ECO2D a partir da planimetria¹⁹.

4.1.3 Definição da função do átrio esquerdo (fração de esvaziamento átrio esquerdo)

A função do AE foi avaliada por medidas do volume do AE ao longo do ciclo cardíaco, utilizando o ECO3D, conforme descrito anteriormente. A medida da fração de esvaziamento total ($Vol_{max}-Vol_{min}$)/ Vol_{max}) foi escolhida para representar a função do AE, por abranger as funções de conduto e de bomba.

4.2 Delineamento do estudo

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

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

4.3 Pacientes

4.3.1 Critérios de inclusão

- a) Candidatos à VMP por estenose mitral reumática encaminhados para VMP no Hospital das Clínicas da UFMG no período de março/2010 a julho/2014.
- b) Concordância voluntária e por escrito em participar do estudo.

4.3.2 Critério de exclusão

Presença de outras valvopatias hemodinamicamente importantes, cardiomiopatia ou doenças cardíacas congênitas.

4.4 Recrutamento

O recrutamento dos pacientes foi feito no Hospital das Clínicas da UFMG. Os pacientes encaminhados para a realização de VMP no período de março/2010 a julho/2014 foram convidados a participar do estudo, esclarecidos sobre o mesmo e solicitada a assinatura no termo de consentimento livre e esclarecido. Foram submetidos a três ecocardiogramas transtorácicos.

4.5 Realização do ecocardiograma transtorácico

Todos os exames foram procedidos no setor de ecocardiograma do Hospital das Clínicas com o equipamento Phillips IE33. Os parâmetros ecocardiográficos avaliados nos três momentos foram feitos pelo ECO2D: gradientes transmitrais, dimensão e volume do AE, área valvar mitral pela planimetria e *pressure half time* (PHT) pré-procedimento pela planimetria pós-procedimento. Ao ECO3D foram obtidos: volume máximo e mínimo AE e fração de esvaziamento do AE: $(Vol_{max}-Vol_{min})/ Vol_{max} \times 100$.

4.6 Cálculo do tamanho amostral

Para o cálculo da amostra utilizou-se o *software* G Power, versão 3.1.0. Considerando-se erro alfa de 0,05, poder estatístico de 95%, média da fração de esvaziamento do AE em pacientes com EM pré-VMP 31,8% e desvio-padrão de 9,4⁵, obteve-se a amostra de 42 pacientes.

4.7 Pesquisa e normatização bibliográfica

A pesquisa bibliográfica foi realizada por meio de ferramentas de busca utilizando-se as seguintes palavras-chave: estenose mitral, átrio esquerdo, valvuloplastia mitral percutânea, ecocardiograma tridimensional. A base de dados

consultada foi o portal de literatura biomédica Publicações Médicas (PUBMED), disponível na internet. Os artigos incluídos como referências bibliográficas foram escolhidos após pesquisa de publicações indexadas nas áreas de interesse, de 1960 a maio de 2014. Foram também utilizados para a bibliografia livros de referência sobre os temas estudados.

4.8 Análise estatística

As variáveis contínuas, expressas como média e desvio-padrão, foram comparadas usando o teste t pareado ou teste de Wilcoxon, conforme apropriado. As variáveis categóricas foram registradas como números e porcentagens e avaliadas utilizando o teste qui-quadrado.

A análise de regressão multivariada foi realizada para identificar os determinantes independentes associados à fração esvaziamento atrial esquerda pelo ECO3D 12 meses após PMV. As variáveis selecionadas para o modelo multivariado foram idade, fibrilação atrial ao início do estudo e variáveis pós-procedimento, incluindo a área da válvula mitral, abertura comissural, gradiente médio transvalvar e gravidade da regurgitação mitral. As variáveis foram inseridas no modelo múltiplo quando o valor de p foi $\leq 0,1$ na análise univariada

Reprodutibilidade da medida da fração esvaziamento atrial esquerda pelo ECO3D foi avaliada pelo coeficiente de correlação intraclass e método de Bland-Altman em uma amostra aleatória de 15 pacientes. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. A análise estatística foi realizada no programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

4.9 Aspectos éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (Projeto: CAAE -20490413.0.0000.5149) (ANEXO A).

5 RESULTADOS

Assessment of the left atrial function following percutaneous mitral valvuloplasty: insights into acute and late effects on atrial remodeling from 3D echocardiography

Juliana Rodrigues Soares, MD^{1,2}, Lucas Lodi-Junqueira, MD, PhD²; Guilherme Rafael Sant'Anna Athayde, MD^{1,2}; Bruno Ramos Nascimento, MD, PhD^{1,2}, William Antonio M. Esteves, MD¹; Vinicius Tostes Carvalho, MD, PhD^{1,2}, Maria Carmo Pereira Nunes, MD, PhD^{1,2}.

Institutions

1: Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

2: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

Address for correspondence: Prof. Maria Carmo P Nunes

Department of Internal Medicine, School of Medicine of the Federal University of Minas Gerais. Av. Professor Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, 30130-100 – Belo Horizonte, MG, Brazil

Phone: +xxxxxxxxxxx Fax: +xxxxxxxxxxx

Email: mcarmo@waymail.com.br

ABSTRACT

Background: Rheumatic mitral stenosis (MS) results in elevated left atrial (LA) pressures and subsequent atrial remodeling, atrial fibrillation (AF), and thrombus formation. Progressive LA enlargement can occur, despite the relief of valvular obstruction with valve intervention. This study aimed to evaluate LA function by 3DE in patients with rheumatic MS undergoing percutaneous mitral valvuloplasty (PMV) to assess the acute and late effects of the procedure on LA remodeling. **Methods:** A total of 84 patients with MS referred to PMV were prospectively enrolled. LA volumes and function were measured by 3DE pre, immediately after PMV, and at 1 year follow-up. **Results:** Mean age was 42.8 years, and 73 (87%) patients were women. Pre PMV, 15 patients (18%) were in AF, and 30 (36%) were in New York Heart Association functional class III or IV. LA maximum volume decreased from 55.5 ± 23.1 ml/m² to 53.5 ± 29.7 ml/m² 48 hours after the procedure ($p=0.147$), and to 50.5 ± 24.6 ml/m² at 1 year follow-up ($p=0.011$). LA emptying fraction increased from 20.4 ± 10.1 ml/m², to 28.7 ± 11.4 ml/m² after 48 hours of procedure ($p<0.001$), and to 32.6 ± 13.3 ml/m² at 1 year follow-up ($p=0.003$). In patients with AF, LA emptying fraction was $13.8 \pm 7.5\%$ at baseline, $21 \pm 9.3\%$ 48 hours after the procedure ($p=0.039$) and $20.8 \pm 8.7\%$ at follow-up ($p=0.946$). Age, presence of AF at baseline, and postprocedural mean gradient were identified as the most significant predictors of late LA function. **Conclusions:** LA presents reverse remodeling after PMV. This remodeling is higher immediately after the procedure, but continues to occur in the following months. In patients with MS and AF, volumes remained unchanged after PMV, either at 48 hours and at follow up, and only the emptying fraction improves at 48 hours, without further improvement at follow up. LA function at follow up was predicted by age, AF at baseline and postprocedural mean pressure gradient.

INTRODUCTION

Rheumatic fever (RF) is still the leading cause of heart valve disease in Brazil and is responsible for significant morbidity and mortality¹. About 30% of patients develop valve disease and the mitral stenosis (MS) is the most common valve lesion attributed to the RF. The most important consequence of MS is left atrial (LA) pressure increases, leading to large range of symptoms in MS. The consequent atrial remodeling generates LA dysfunction, blood stasis, with secondary thrombus formation and systemic embolism².

Patients with mitral stenosis are at risk to develop atrial arrhythmias, particularly atrial fibrillation (AF), related to structural changes from the pressure overload that alter the electrophysiological properties of the LA. LA enlargement can also develop as a consequence of AF, and a self-perpetuating cycle of progressive chamber enlargement and arrhythmia can occur, despite the relief of

valvular obstruction^{3,4}. Although previous studies showed a reduction in LA volume after percutaneous mitral valvuloplasty (PMV)^{5,6}, the impact of this procedure on LA remodeling in the setting of MS and AF is not well defined. A previous study demonstrated that LA dilation was not completely reversed immediately after PMV and LA volume progressively increased over time. The presence of AF predicted progressive LA remodeling during long-term follow-up⁷. However, LA remodeling is a complex process involving not only changes in volume, but also in function and shape^{8,9}.

Three-dimensional echocardiography (3DE) allows direct LA volume measurements, without geometric assumptions, with superior accuracy compared to conventional echocardiography¹⁰. Therefore, this study aimed to evaluate LA function by 3DE in patients with rheumatic MS undergoing PMV to assess the acute and late effects of the procedure on LA remodeling. In addition, the differential impact of the atrial fibrillation on LA remodeling was evaluated.

METHODS

Study population

Patients with symptomatic rheumatic MS who were referred to PMV in a tertiary-care referral center (Hospital das Clínicas of the Federal University of Minas Gerais, Brazil), from March 2010 to July 2014, were initially selected. They were included after voluntary and written agreement was obtained. Patients with other hemodynamically significant valve disease, congenital heart diseases, or cardiomyopathies were excluded. Indications for valve intervention were according to the 2008 ACC/AHA guidelines¹¹, including mitral valve area ≤ 1.5 cm² and NYHA functional class II,III or IV, and favorable anatomy for percutaneous intervention. Additionally, patients in NYHA functional class I who presented pulmonary hypertension at rest or during exercise were also included. The study initially enrolled 101 patients, and 17 were further excluded after PMV.

Doppler echocardiographic measurements

Transthoracic echocardiograms were performed pre, post (48 hours after PMV) and at 1 year after the procedure using a commercially available equipment

(iE33, Philips Medical Systems, Andover, MA), and according to recommendations of the American Society of Echocardiography^{12,13}.

Mitral valve morphology was evaluated using the scoring system outlined by Wilkins and colleagues. Valve leaflet thickening, mobility, calcification and subvalvular thickening were graded on a scale of 1 to 4 based on the severity of the lesion¹⁴. Mitral valve area was measured using direct planimetry. Peak and mean trans-mitral diastolic pressure gradients were measured from Doppler profiles recorded in the apical four-chamber view and using the Bernoulli equation. For patients in AF, five consecutive beats were obtained and the mean value of the five measurements was used. The presence and severity of mitral regurgitation was evaluated according to guidelines¹⁵. Tricuspid regurgitant velocity was recorded with continuous-wave Doppler imaging and used to determine the systolic pulmonary artery pressure using the modified Bernoulli equation.

The degree of commissural opening was assessed in the echocardiogram immediately after the procedure using a parasternal short-axis view from a detailed echocardiographic examination of the entire mitral valve apparatus. Then the degree of commissural opening was defined as absent when commissures were not split, or present when one or both commissures were completely split¹⁶.

Assessment of LA volumes by 3D echocardiography

Real-time 3DE was performed with the patient lying in the left lateral decubitus with S5-1 transducer. 3DE images were collected in full volume mode from 4 heartbeats of breath holding in expiration. LA volume was measured using the commercial Qlab software (Q-lab 7.1, Philips Medical Systems, Bothell, WA). After the acquisition of a pyramid full volume block containing the LA, anatomical landmarks were identified to define the atrial endocardial surface (septal, lateral, anterior, inferior and at the atrial superior dome opposite the mitral annulus), requiring the automatic or manual deletion of the pulmonary veins and the left atrial appendage. An automated algorithm formed a three-dimensional endocardial surface of the LA by fitting polygonal mesh to the traced borders, enabling the LA surface to be visualized from different views and its volume to be computed (Figure 6). The maximum LA volume was measured at end systole, just before

mitral valve opening when atrial volume was largest, and the minimum volume at end diastole, before mitral valve closure, when the atrial volume was at its nadir.

As in MS LA function is based predominantly on LA emptying fraction, we measured LA emptying fraction to assess LA function, which was expressed as a percentage change in volume from maximum (LAVmax) to minimum (LAVmin):

$$\text{LAEF (\%)} = 100 * (\text{LAVmax} - \text{LAVmin}) / \text{LAVmax}^{17}.$$

Percutaneous mitral valvuloplasty

Standard hemodynamic measurements of the left ventricular, left atrial, right ventricular and pulmonary artery pressures were recorded before and immediately after the procedure. Cardiac output was determined by the Fick method. The grade of mitral calcification was also assessed by fluoroscopic examination at catheterization. PMV was performed using an anterograde trans-septal approach using Inoue technique as previously described¹⁸.

Statistical analysis

Continuous data, expressed as mean \pm standard deviation, were compared using Student's paired t-test or the Wilcoxon test, as appropriate. Categorical variables have been reported as numbers and percentages and assessed using the chi-square test.

A multivariate regression analysis was performed to identify the independent determinants associated with 3D LA emptying fraction at long-term follow-up after PMV. The selected variables for the multivariate model were age, presence of AF at baseline, and post procedural variables, including mitral valve area, commissural opening, mean transvalvular gradient, and mitral regurgitation severity. Variables were entered into the multivariate model when p value was \leq 0.1 in univariate analysis. Model fit was assessed by residual analysis.

Reproducibility of 3DE LA emptying fraction was assessed by the intraclass correlation coefficients and Bland-Altman method in a random sample of 15 patients. P values <0.05 were regarded as statistically significant. Statistical analysis was performed using SPSS, version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

RESULTS

Baseline clinical characteristics of the study population

A total of 84 patients who underwent PMV were eligible for the study. The baseline characteristics of the study population were summarized in Table 2. Mean age was 42.75 years, and 73 (86.9%) patients were women. Pre PMV, 15 patients (17.9%) were in AF, 11(13%) had a history of embolic events, and 30 (35.8%) were in New York Heart Association functional class III or IV.

Immediate Outcome after percutaneous mitral valvuloplasty

PMV resulted in improvement in the hemodynamic data, with an increase in mitral valve area from 0.99 ± 0.3 to 1.61 ± 0.3 cm² ($p < 0.001$), a decrease in transmitral mean pressure gradient from 11.2 ± 5.3 to 5.7 ± 2.4 mmHg ($p < 0.001$) and a decrease in systolic pulmonary artery pressure from 51.9 ± 18.8 to 40.7 ± 12 mmHg ($p < 0.001$) (Table 3). Mitral regurgitation developed in 11 patients (13%), moderate in 6 and severe in 5 patients. Of the patients who developed severe mitral regurgitation after the procedure, three patients (4%) required emergency surgery for mitral valve replacement and they were excluded.

LA function at long-term follow-up after PMV

During a median follow-up of 14 months (interquartile range, 10.8 – 16.8 months), 3 patients underwent mitral valve replacement, and 4 underwent repeated PMV. LA 3DE measurements at follow-up were not obtained in these 7 patients. Two patients presented new onset of AF during follow-up. Table 3 shows echocardiographic findings at baseline, immediate post PMV and at follow up.

The analysis of LA volumes by 3DE showed significant decrease in the minimum LA volume 48 hours after PMV, as well as significant increase in LA emptying fraction. At a mean follow-up of 1 year, LV minimum and maximum volumes reduced significantly in relation to atrial volumes immediately after the procedure, however this decrease was smaller than that seen in the first 48 hours after PMV (Table 3). LA emptying fraction increased significantly after 48 hours and continued to improve after that, however, similar to what happened to the volumes, the improvement was less than that seen in the first 48 hours. In the

overall patients population, LA emptying fraction was $20.4 \pm 10.1\%$ at baseline, $28.7 \pm 11.4\%$ 48 hours after PMV, and 32.6 ± 13.3 at the follow up.

LA function according to heart rhythm

The evaluation of LA volumes after PMV according to the heart rhythm at the baseline, showed that, in sinus rhythm, LA end-systolic volume decrease did not reach statistical significance after 48 hours, but decreased statistically at follow up, while LA end-diastolic volume decreased both after 48 hours and at follow up. Patients in AF did not show significant volume changes either at 48 hours or at follow up. When LA function was analyzed by its emptying fraction, patients in sinus rhythm showed an increase in this variable at 48 hours and further increase at follow up, while in patients in AF LA emptying fraction did not increase significantly either at 48 hours or at follow-up (Figure 7, Table 4).

Determinants of the LA emptying fraction at long-term follow-up after PMV

The determinants of LA emptying fraction at follow-up are shown in Table 5. There was an association between age and permanent AF at baseline and LA function at follow-up. As expected, variables that express the immediate results of the procedure, including mitral valve area, commissural opening, transvalvular pressure gradients and mitral regurgitation severity, were also associated with LA emptying fraction. By multivariate analysis, age, presence of AF at baseline, and postprocedural mean gradient were identified as the most significant predictors of late LA function (Table 5).

Reproducibility

For 3DE LA emptying fraction 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 8), which showed good reproducibility.

DISCUSSION

The main finding of this study is the LA reverse remodeling after PMV according to baseline heart rhythm. In patients in sinus rhythm, LA highest reduction occurs acutely after the procedure, with continued reverse remodeling at follow up. In patients with AF that remodeling also occurs at 48 hours, though to a lesser extent, but no further improvement is observed over the months after the procedure. The main determinants of LA function at 1 year follow up were age, AF at baseline and postprocedural mean gradient. This is the first study to compare atrial remodeling after PMV by 3DE between patients in sinus rhythm and AF.

Left atrial following PMV

Three previous studies have evaluated the behavior of atrial volumes after PMV. Similar to our findings, they all showed significant decrease in volumes immediately after the procedure, suggesting that the valve barrier relief is the main factor associated with improvement in atrial performance. Saroumadi Adavane et al, evaluated LA volume by two-dimensional echocardiography before, after and one month after the PMV in 33 patients, showing that the decrease in LA volume is higher immediately after the procedure, and continues to decrease one month after⁶. Marcelo Vieira et al, evaluated the atrial volumes by 3DE before, after and 12 months after the PMV in 28 patients who had greater decrease in volumes and greater improvement of emptying fraction immediately after the procedure, and continued to have reverse remodeling one year after the procedure, but to a lesser extent⁵. These findings are consistent with the current study.

LA volumes appear to have intrinsic prognostic value. In various diseases, including MS, LA enlargement is related to increased mortality and adverse events such as systemic emboli¹⁹. Furthermore, AF, with all its prognostic consequences, tends to occur in larger atria. Atrial remodeling has structural, functional, electrical, metabolic and neurohormonal consequences⁸. LA dilatation is the main feature of this remodeling. Older patients and patients with AF have a more advanced stage of remodeling and thus tend to have less improvement in LA function after PMV. A previous study has demonstrated larger LA enlargement in patients with AF, higher atrial volume after PMV, lower valve area and higher echocardiographic

score⁷. In patients with lower valve area, pressure overload affects the remodeling and in patients with AF and increased atrial volume after PVM, reverse remodeling is impaired by atrial irreversible changes. Thus, these authors discuss whether performing PMV earlier in the natural history of the disease can improve the response of atrial function, preventing definitive remodeling and AF. In this context, a non-randomized study demonstrated that PMV in asymptomatic patients with moderate MS was associated with lower rates of cardiovascular death, cerebral infarction, systemic embolic events and complications of PMV, compared with the conventional approach that indicates the procedure only in symptomatic patients with moderate MS²⁰.

The left atrial remodeling refers to a time-dependent regulation of cardiac myocytes to maintain homeostasis against external stress factors. The type and extent of remodeling depend on the intensity and duration of exposure to stressors. The adaptive response can occur in ionic level / genomic short period of time (30 minutes of exposure to the stressor), at the cellular level (hibernation) in a mean time (one week) and cell / extracellular level (apoptosis and fibrosis) in a long period of time (five weeks or more), the latter being irreversible. MS imposes important LA pressure overload. The adaptive responses include: increase hypertrophy, necrosis and apoptosis of myocytes, changes in the extracellular matrix, energy production recalibration, changes in cellular expression of ion channels and atrial hormones and reversion to fetal gene program⁸. A prior study even showed that type I collagen deposition and ultrastructural changes are more prominent in patients with MS than in patients with mitral regurgitation²¹. Chronic atrial stretch activates numerous signaling cascades that produce alterations of the extracellular matrix and conduction disturbances, also facilitating re-entrant mechanisms. Re-entrant mechanisms are promoted by both shortening of refractoriness as well as by conduction disturbances resulting from tissue fibrosis²². The main electrical process is an altered contribution of ion channels to the action potential configuration that protects atrial myocytes against excessive Ca²⁺ loading. These processes can facilitate or create electrical reentrant circuits or triggers that can lead to AF⁸. The paroxysmal atrial fibrillation usually progresses to the persistent form of a variable period of time. The progressive nature of AF is consistent with studies showing that AF cause electrical and

structural remodeling of the LA. The cardioversion of AF and the maintenance of sinus rhythm are more likely to succeed if the duration of AF is less than six months. Thus, the longer a patient has been in continuous AF, the less likely it is to terminate spontaneously, and harder it is to restore and maintain sinus rhythm. Atrial arrhythmias, especially AF, are the most common manifestations of LA electrical remodeling²³. The left atrial remodeling is reversible, especially in the early stages of functional and structural disorders. Some studies have shown reduction in atrial volume and improved function after mitral valve disease repair⁸.

Electrophysiology studies with patients in sinus rhythm and MS, have shown increased conduction velocity, reduction of P-wave duration and reduction of atrial refractory period after relief of pressure overload imposed by MS. These changes can be observed acutely after the pressure relief and consolidated in the following months. These findings suggest that substrate that predisposes atrial arrhythmias may be reversible after treatment directed to relief of pressure overload²⁴. Thus, it seems that the atrial remodeling occurs gradually, and that structural and electrical changes are becoming gradually irreversible the longer that this atrium has suffered pressure overload. Therefore, the pathophysiology of atrial remodeling, explains the findings of the current study. Patients with AF already present changes in atrial muscle that may be not totally reversible with relief of pressure overload. AF was thus a mark of a sicker atrium, a longer disease process or a greater pressure overload.

Study limitations

This study has some limitations. The small number of patients with AF limits definite evidences on the role of AF in LA remodeling in the setting of MS. In addition, although 3D echocardiography is a promising tool to assess LA function, there is substantial variability in 3D volume measurements depending on images qualities.

Clinical implications

Our results shows that in patients with AF, LA electrical remodeling may not be completely reversible, despite the relief of mitral valve obstruction, suggesting that the benefit of PMV on LA structural remodeling seems to be smaller. These findings provide some support for more aggressive attempts to valve intervention

in order to maintain sinus rhythm and, therefore, should enter into the decision-making process. An earlier and more complete relief of the obstruction may prevent irreversible LA structural changes and improve long-term prognosis. However, further studies are needed to better define the ideal time for PMV, in order to optimize the benefits of the procedure.

CONCLUSIONS

LA features a reverse remodeling with reduced volumes and increased emptying fraction after PMV. This remodeling is higher immediately after the procedure, but continues to occur in the following months. In patients with MS and AF, volumes remained unchanged after PMV, either at 48 hours and at follow up, and only the emptying fraction improves at 48 hours, without further improvement at follow up. LA function at follow up was predicted by age, AF at baseline and postprocedural mean pressure gradient.

TABLES

Table 2: Baseline Characteristics of the Study Population (n=84)

Variables	Value
Age (years)	42.75 ± 11.9
Body surface area (m ²)	1.66 ± 0.2
Female gender (n/%)	73 (86.9)
NYHA functional class	I and II
	III and IV
Right-sided heart failure	25 (29.8)
Atrial fibrillation (n/%)	15 (17.9)
Previous embolic cerebrovascular events*	11 (13.1)
Previous valvuloplasty	12 (14.3)

Heart rate (bpm)	71.27 ± 12.4
Systolic blood pressures (mmHg)	113.36 ± 14.3
Diastolic blood pressures (mmHg)	72.39 ± 10.8
Medication	
Diuretics	63 (75)
Beta-blockers	62 (73.8)
Anticoagulants	22 (26.2)
Penicillin benzathine	22 (26.2)

Data are expressed as the mean value ± SD or number (percentage) of patients.

* Stroke, transient ischemic attack or systemic embolism

Table 3: Echocardiographic measurements in the overall patients population pre, immediately and long-term after PMV

	Pre	Immediately after PMV	P value	Long-term follow-up	P value*
LA diameter (mm)	50.2 ± 6.1	48.4 ± 6.6	<0.001	49.7 ± 9.1	0.133
LVDd (mm)	47.6 ± 6.3	47.9 ± 5.6	0.591	44.6 ± 5.8	0.001
LVSd (mm)	30.8 ± 5.1	31.1 ± 4.7	0.421	29.6 ± 4.3	0.002
LV ejection fraction (%)	65.3 ± 7.7	63.4 ± 7.1	0.915	62.5 ± 5.8	0.677
Peak gradient (mmHg)	20.3 ± 8.3	11.9 ± 3.7	<0.001	14.5 ± 4.1	0.073
Mean gradient (mmHg)	12.0 ± 5.8	5.6 ± 1.9	<0.001	6.5 ± 2.2	0.844
Mitral valve area (cm ²) †	0.95 ± 0.27	1.56 ± 0.27	<0.001	1.55 ± 0.29	0.172
SPAP (mmHg)	52.4 ± 18.4	41.8 ± 11.2	<0.001	37.4 ± 9.4	0.385
RVMPI	0.36 ± 0.19	0.35 ± 0.14	0.154	0.25 ± 0.12	0.006

RVFAC (%)	44.5 ± 12.0	52.7 ± 8.3	0.006	47.5 ± 15	0.135
RV peak velocity (cm/s)	10.8 ± 2.5	10.9 ± 2.7	0.981	11.3 ± 2.1	0.418
LA 3D measurements					
3D LA-ESV (mL/m ²)	55.5 ± 23.1	53.5 ± 24.7	0.147	50.5 ± 24.6	0.011
3D LA-EDV (mL/m ²)	44.4 ± 22.4	38.9 ± 22.4	<0.001	35.9 ± 22.6	0.005
3D LAEF (%)	20.4 ± 10.1	28.7 ± 11.4	<0.001	32.6 ± 13.3	0.003

*p value for comparison between immediately and long-term after PMV

† mitral valve area by planimetry

3D = three dimensional; LA = left atrial; LVDd = Left ventricular end-diastolic diameter; LVSD = Left ventricular end-systolic diameter; RVMPI = Right ventricular myocardial performance index; RVFAC = Right ventricular fractional area change; RV Peak systolic velocity at the tricuspid annulus (cm/s)

LA-EDV = left atrial end-diastolic volume; LA-ESV = left atrial end-systolic volume; LAEF = left atrial emptying fraction

Table 4: Parameters of 3DE LA assessment in MS patients pre, immediately and long-term after PMV according to baseline cardiac rhythm

	Basal	Immediately after PMV	P value	Long-term follow-up	P value*
Sinus rhythm					
3D LA-ESV (mL/m ²)	52.8 ± 12.6	50.0 ± 13.0	0.056	44.8 ± 12.1	0.005
3D LA-EDV (mL/m ²)	41.1 ± 13.1	35.4 ± 12.3	<0.001	29.0 ± 12.5	0.001
3D LAEF (%)	21.7 ± 10.0	30.1 ± 11.2	<0.001	36.1 ± 12.2	0.002
Atrial fibrillation					
3D LA-ESV (mL/m ²)	68.3 ± 47.9	70.1 ± 50.5	0.622	70.7 ± 42.2	0.485
3D LA-EDV (mL/m ²)	59.8 ± 43.8	55.7 ± 44.3	0.227	58.7 ± 35.3	0.742
3D LAEF (%)	13.8 ± 7.5	21.0 ± 9.3	0.039	20.8 ± 8.7	0.946

*p value for comparison between immediately and long-term after PMV

LA = left atrial, 3D = three dimensional

LA-EDV = left atrial end-diastolic volume; LA-ESV = left atrial end-systolic volume;

LAEF= left atrial emptying fraction

Table 5: Determinants of the 3D LA emptying fraction at long-term following PMV

Variable	Univariate Analysis		Multivariate Analysis*	
	r	p Value	B-coefficient	p Value
Age	-0.56	0.001	-0.531	0.001
Atrial fibrillation	-0.48	<0.001	-9.044	0.029
Postprocedural data[†]				
Mitral valve area (cm ²)	0.21	0.094
Mean gradient (mmHg)	-0.36	0.011	-2.401	0.007
Commissural opening	0.29	0.035
Severe MR	-0.22	0.091

* R² of the model was 0.52

[†] Variables measured 48 hours after the procedure by echocardiogram

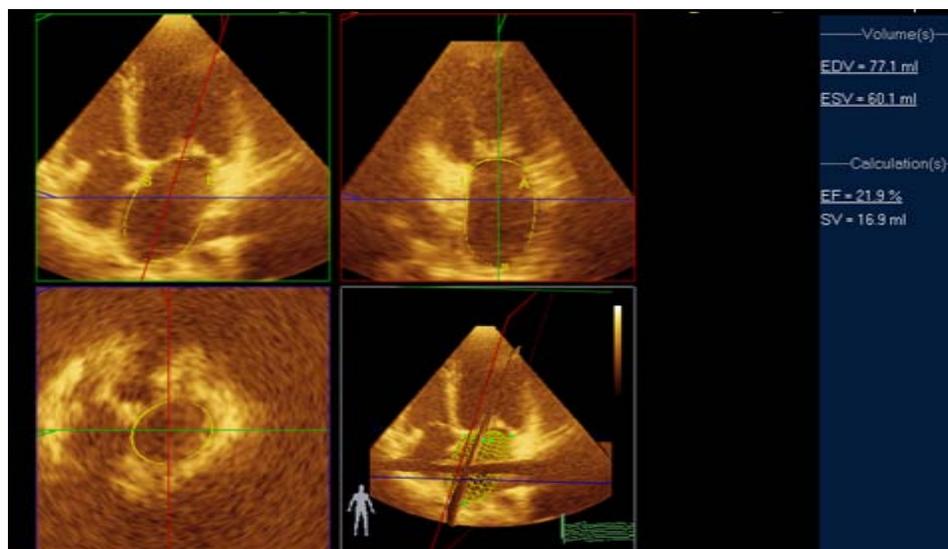


Figure 6: Three-dimensional echocardiography: LA volumes and function.

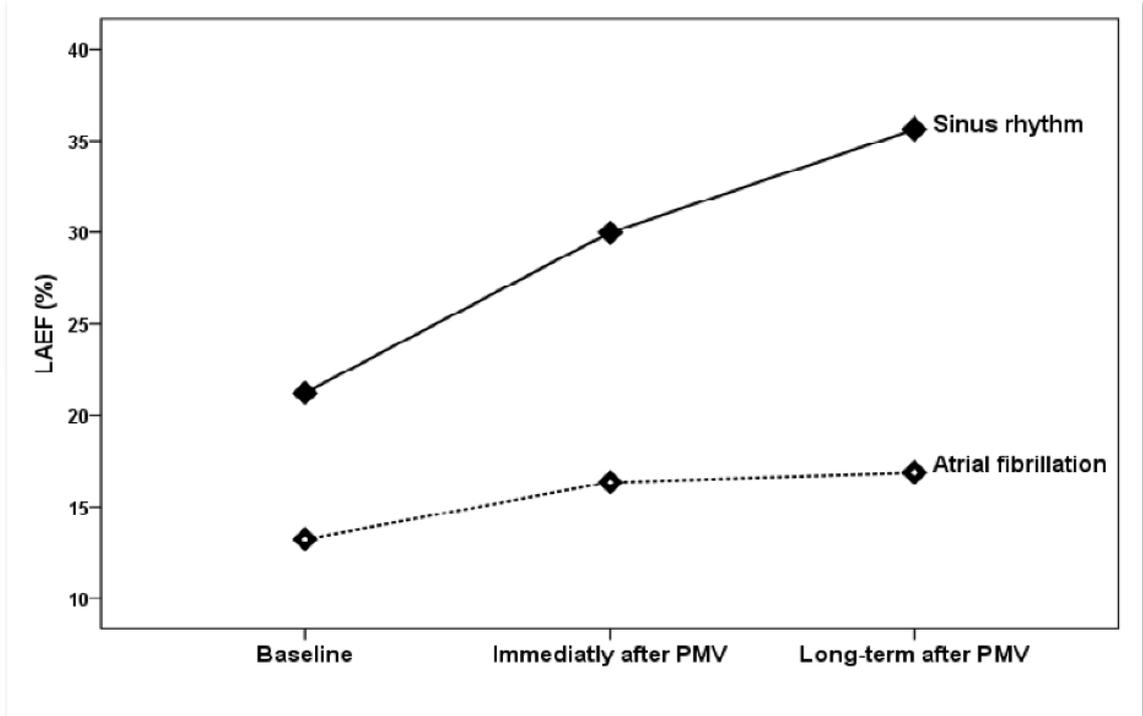


Figure 7: Left atrial 3-dimensional emptying fraction at baseline, immediately after PMV and at long-term follow up after PMV, in MS patients with sinus rhythm and in atrial fibrillation. LAEF = Left atrial emptying fraction.

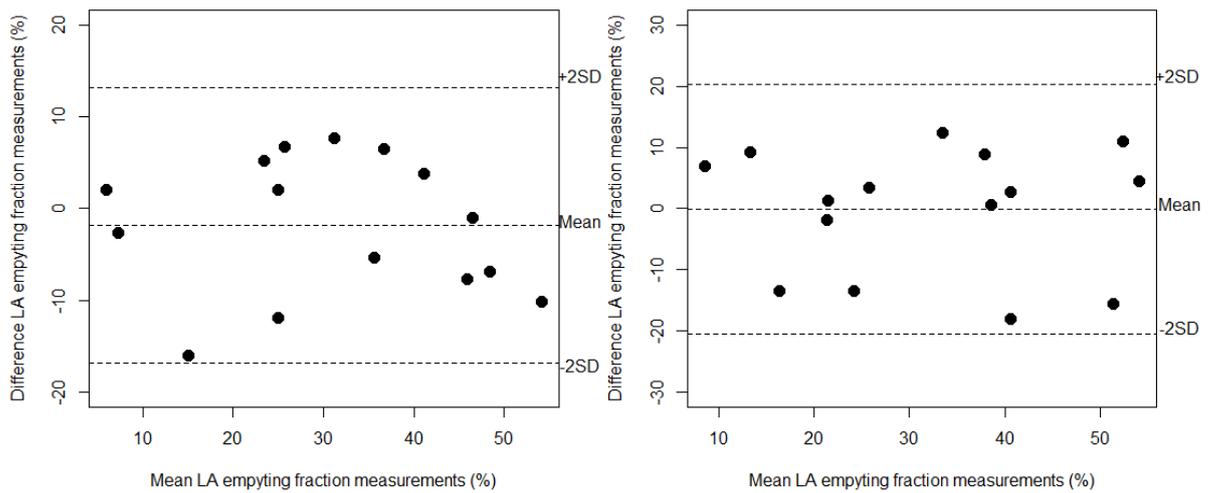


Figure 8: Bland-Altman plots of the agreement between intraobserver (left) and interobserver as a function of 3D left atrial emptying fraction.

REFERENCES

1. Bocchi EA, Guimarães G, Tarasoutshi F, Spina G, Mangini S, Bacal F. Cardiomyopathy, adult valve disease and heart failure in South America. *Heart* 2009; 95:181-189.
2. Selzer A, Cohn KE. Natural history of mitral stenosis: a review. *Circulation* 1972; 45:878-90.
3. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012; 33:2719-2747.
4. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2014; 130:e199-e267.
5. Vieira MLC, 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(1):17-23.
6. Adavane S, Santhosh S, Karthikeyan S, Balachander J, Rajagopal S, Gobu P, *et al.* Decrease in left atrium volume after successful balloon mitral valvuloplasty; an echocardiographic and hemodynamic study. *Echocardiography.* 2011 Feb; 28(2):154-60.
7. 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; 96:1050-1055.
8. Casacang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TSM. Structural and functional remodeling of the left atrium clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *JACC.* 2008; 51:1-11.
9. Nunes MCP, Handschumacher MD, Levine RA, Barbosa MM, Carvalho VT, Esteves WA, *et al.* The role of left atrial shape in predicting embolic cerebrovascular events in mitral stenosis: mechanistic insights from 3D echocardiography. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2014; 7(5); 453-61.
10. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, *et al.* Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015; 28:1-39.

11. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon Jr. AC, Faxon DP, Freed MD, *et al.* 2008 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008, 118:e523-e661.
12. 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 Members of the Chamber Quantification Writing Group. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005; 18:1440-1463.
13. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, MD, *et al.* Echocardiographic Assessment of Valve Stenosis: EAE/ASE Recommendations for Clinical Practice *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2009; 22:1.
14. G T Wilkins, A E Weyman, V M Abascal, P C Block, I F Palacios. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. *Br Heart J.* 1988; 60:299-308.
15. Zoghbi AW, Enriquez-Sarano M, Foster E, Paul A, Grayburn PA, Carol D, *et al.* Recommendations for Evaluation of the Severity of Native Valvular Regurgitation with Two-dimensional and Doppler Echocardiography. A report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and The Task Force on Valvular Regurgitation, developed in conjunction with the American College of Cardiology Echocardiography Committee, The Cardiac Imaging Committee Council on Clinical Cardiology, the American Heart Association, and the European Society of Cardiology Working Group on Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003; 16:777-802.
16. Messika-Zeitoun D, Blanc J, lung B, Brochet E, Cormier B, Himbert D. Impact of Degree of Commissural Opening After Percutaneous Mitral Commissurotomy on Long-Term Outcome. *J Am Coll Cardiol Img.* 2009; 2(1):1-7.
17. Blume GG, Mcleod CJ, Barnes ME, Seward JB, Pellikka PA, Bastiansen PM, *et al.* Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications. *Eur J Achocardiogr.* 2011; 12:421-430.

18. I Palacios, P C Block, S Brandi, P Blanco, H Casal, J I Pulido, S Munoz, G D'Empaire, M A Ortega, M Jacobs. Percutaneous balloon valvotomy for patients with severe mitral stenosis. *Circulation*. 1987; 75:778-8.
19. 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.
20. Kang DH, Lee CH, Kim DH, Yun SC, Song JM, Lee CW, *et al*. Early percutaneous mitral commissurotomy vs. conventional management in asymptomatic moderate mitral stenosis. *Eur Heart J*. 2012; 33:1511-1517.
21. Qian Y, Meng J, Tang H, Yang G, Deng Y, Wei D, Xiang B, Xiao X. Different structural remodeling in atrial fibrillation with different types of mitral valvular diseases. *Europace*. 2010; 12:371-377.
22. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovascular Research*. 2002; 54: 230-246.
23. John B, Stiles MK, Kuklik P, Chandy ST, Young GD, Mackenzie L, Szumowski L, Joseph G, Jose Jacob, Worthley SG, Kalman JM, Sanders P. Electrical remodeling of the left and right atria due to rheumatic mitral stenosis. *European Heart Journal*. 2008; 29:2234-2243.
24. Reverse Remodeling of the Atria After Treatment of Chronic Stretch in Humans Implications for the Atrial Fibrillation Substrate John B, Stiles MK, Kuklik P, Brooks AG, Chandy ST, Kalman JM, Sanders P. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55:1217–26.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A principal conclusão deste estudo é o remodelamento reverso do átrio esquerdo após VMP, a maior redução de volume atrial é aguda após o procedimento, mas o átrio continua seu remodelamento nos meses seguintes. Em pacientes com FA, esse remodelamento também ocorre, embora em menor extensão, e a melhoria ao longo dos meses após o procedimento não foi significativa. Os principais determinantes da função atrial esquerda em um ano de seguimento foram idade, FA e o gradiente médio transmitral após o procedimento.

O volume do átrio esquerdo parece ter valor prognóstico intrínseco. Em várias doenças, incluindo a estenose mitral, tem sido demonstrado que o aumento do átrio esquerdo está relacionado ao aumento da mortalidade e eventos adversos, tal como embolia sistêmica. Além disso, a FA, com todas as suas consequências prognósticas, tende a ocorrer nos átrios maiores. O remodelamento atrial tem consequências estruturais, funcionais, elétricas, metabólicas e neuro-hormonais. A dilatação é apenas a principal característica desse remodelamento. Os pacientes mais idosos e pacientes com FA certamente estão em um estágio mais avançado de remodelamento e, portanto, tendem a ter menor benefício na função atrial esquerdo após VMP.

Estudo anterior demonstrou aumento do átrio esquerdo em longo prazo após VMP em pacientes com FA, volume atrial maior após VMP, área valvar menor após VMP e elevado escore ecocardiográfico. Isso significa que, em pacientes com área valvar menor, a sobrecarga de pressão residual afeta o remodelamento. Mecanismo semelhante deve ser o responsável por menor fração de esvaziamento atrial encontrada em pacientes com maior gradiente mitral após a VMP no presente estudo. Em pacientes com FA e maior volume atrial após a VMP, o remodelamento reverso é prejudicado por alterações irreversíveis atriais.

Assim, discute-se se a VMP mais cedo na história natural da doença pode melhorar a resposta da função atrial, impedindo um remodelamento definitivo e FA. Nesse contexto, estudo não randomizado demonstrou que a VMP em pacientes assintomáticos com moderada EM foi associado a baixas taxas de morte cardiovascular, infarto cerebral, eventos embólicos sistêmicos e

complicações da VMP, em comparação com a abordagem convencional que indica o procedimento apenas em pacientes sintomáticos com moderada EM⁴⁵.

A medida do volume do AE pelo ECO3D correlaciona-se com a tomografia computadorizada cardíaca e ressonância magnética. Em comparação com a avaliação ECO2D do volume do AE, o ECO3D é mais preciso em comparação com a RNM e tem capacidade prognóstica superior⁴⁶. Este estudo foi o primeiro a comparar a remodelação atrial após VMP por ECO3D entre pacientes em ritmo sinusal e pacientes em ritmo de FA.

REFERÊNCIAS

1. Bocchi EA, Guimarães G, Tarasoutshi F, Spina G, Mangini S, Bacal F. Cardiomyopathy, adult valve disease and heart failure in South America. *Heart* 2009; 95:181-189.
2. Selzer A, Cohn KE. Natural history of mitral stenosis: a review. *Circulation* 1972; 45:878-90.
3. Masakiyo N, Takeshi A, Shin-ichi S, Naoya H, Hiroyoshi Y, Masashi I, *et al.* Percutaneous balloon mitral valvuloplasty a review. *Circulation*. 2009; 119:e211-e219.
4. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin III RAJP, *et al.* 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129:000-000.
5. Casacang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TSM. Structural and functional remodeling of the left atrium clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *JACC*. 2008; 51:1-1.
6. 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; 96:1050-1055.
7. Barbosa PJB, Müller RE, Latado AL, Achutti AC, Ramos AIO, Weksler C, *et al.* Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Febre Reumática da Sociedade Brasileira de Cardiologia, da Sociedade Brasileira de Pediatria e da Sociedade Brasileira de Reumatologia. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 93(3 supl.4):1-18
8. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon Jr. AC, Faxon DP, Freed MD, *et al.* 2008 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008, 118:e523-e661.9.
9. Tarasoutchi F, Montera MW, Grinberg M, Barbosa MR, Piñeiro DJ, Sánchez CRM, *et al.* Diretriz Brasileira de Valvopatias - SBC 2011. I Diretriz Interamericana de Valvopatias - SIAC 2011. *Arq Bras Cardiol* 2011; 97(5 supl. 1): 1-67.

10. Seckeler MD, Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clin Epidemiol.* 2011; 3:67-84.
11. Horstkotte D, Niehues R, Strauer BE. Pathomorphological aspects, aetiology and natural history of acquired mitral valve stenosis. *Eur Heart J.* 1991; 12 Suppl B:55.
12. Otto CM, Bonow RO. Doença valvar cardíaca. *In:* Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E, editors. *Braunwald tratado de doenças cardiovasculares.* São Paulo: Elsevier, 2010; 1713-33.
13. Sagie A, Freitas N, Padial L, Leaviti M, Morris E, Weyman AE, *et al.* Doppler echocardiographic assessment of long-term progression of mitral stenosis in 103 patients: valva área and right heart disease. *JACC.* 1996; 28:472-9.
14. Olesen KH. The natural history of 271 patients with mitral stenosis under medical treatment. *Br Heart J.* 1962; 24:349.
15. McMurray JJV. Systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2010; 362:228-38.
16. Perez-Gomez F, Salvador A, Zumalde J, Iriarte JA, Berjo J, Alegri E, *et al.* The National Study for Prevention of Embolism in Atrial Fibrillation Investigators. Effect of antithrombotic therapy in patients with mitral stenosis and atrial fibrillation: a sub-analysis of NASPEAF randomized trial. *European Heart Journal.* 2006; 27:960-967
17. Acarturk E, Usal A, Demir M, Akgul F, Ozeren A. Thromboembolism risk in patients with mitral stenosis. *Jpn Heart J.* 1997; 38:669-75.
18. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Esquivias GB, Baumgartner H, *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal.* 2012; 33,2451-2496.
19. Reyes VP, Raju BS, Wynne J, Stephenson LW, Raju R, Fromm BS, *et al.* Percutaneous balloon valvuloplasty compared with open surgical commissurotomy for mitral stenosis. *N Engl J Med.* 1994; 331(15):961-7.
20. Turi ZG, Reyes VP, Raju BS, Raju AR, Kumar DN, Rajagopal P, *et al.* Percutaneous balloon versus surgical closed commissurotomy for mitral stenosis: A prospective, randomized trial. *Circulation.* 1991; 83:1179-1185.
21. Nunes MCP, Tan TC, Elmariah S, Lago R, Margey R, Cruz-Gonzalez I, *et al.* The echo score revisited impact of incorporating commissural morphology and leaflet displacement to the prediction of outcome for patients undergoing percutaneous mitral valvuloplasty. *Circulation.* 2014; 129:00-00.

22. Barbier P, Solomon SB, Schiller NB, Glantz SA. Left atrial relaxation and left ventricular systolic function determine left atrial reservoir function. *Circulation*. 1999; 100(4):427-36.
23. Toma Y, Matsuda Y, Moritani K, Oqawa H, Matsuzaki M, Kusukawa R. Left atrial filling in normal human subjects: relation between left atrial contraction and left atrial early filling. *Cardiovasc Res*. 1987; 21(4):255-9.
24. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, *et al*. 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*. 2005; 18:1440-1463.
25. Lester SL, Ryan EW, Schiller NB, Foster E. Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. *Am J Cardiol*. 1999; 84:829-832.
26. Kircher B, Abbott JA, Pau S, Gould RG, Himelman RB, Higgins CB, *et al*. Left atrial volume determination by biplane two-dimensional echocardiography: validation by cine computed tomography. *Am Heart J*. 1991; 121(3Pt 1):864.
27. Blume GG, Mcleod CJ, Barnes ME, Seward JB, Pellikka PA, Bastiansen PM, *et al*. Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications. *Eur J Echocardiogr*. 2011; 12:421-430.
28. Vieira MLC. Ecocardiografia: is it ready for prima time? *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc*. 2013; 26(3):186-188.
29. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, *et al*. Recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012; 25:3-46.
30. Otto CM, Fundamentos de ecocardiografia clínica. Modalidades ecocardiográficas avançadas. Rio de Janeiro: Elsevier, 4. ed., 2010.
31. Gimenes VML, Vieira MLC. (ed.). Ecocardiografia tridimensional. Rio de Janeiro: Revinter, 2011.
32. 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; 123:155-6.
33. 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.

34. Jenkins C, Bricknell K, Marwick TH. Use of real-time three-dimensional echocardiography to measure left atrial volume: comparison with other echocardiographic techniques. *J Am Soc Echocardiogr*. September 2005; 18,9.
35. King DL, Harrison MR, King JR. DL, Gopal AA, Martin RP, Demaria AN, Improved reproducibility of left atrial and left ventricular measurements by guided three-dimensional echocardiography. *JACC*. 1992; 20:1238-45.
36. Keller AM, Gopal AS, King DL. Left and right atrial volume by freehand three-dimensional echocardiography: in vivo validation using magnetic resonance imaging. *Eur J Echocardiography*. 2000; 1:55-65.
37. Kawaia J, Tanabea K, Wanga TT, Yagia TH, Shiotanib SM. Comparison of left atrial size by freehand scanning three-dimensional echocardiography and two-dimensional echocardiography. *Eur J Echocardiography*. 2004; 5:18-24.
38. Poutanen T, Ikonen A, Vainio P, Jokinen E, Tikanoja T. Left atrial volume assessed by transthoracic three dimensional echocardiography and magnetic resonance imaging: dynamic changes during the heart cycle in children. *Heart* 2000; 83:537-542.
39. Fawzy ME. Percutaneous mitral balloon valvotomy. *Catheteriz Cardiovasc Intervent*. 2007; 69:313-321.
40. Adavane S, Santhosh S, Karthikevan S, Balachander J, Rajagopal S, Gobu P, *et al*. Decrease in left atrium volume after successful balloon mitral valvuloplasty; an echocardiographic and hemodynamic study. *Echocardiography*. 2011 Feb; 28(2):154-60.
41. Vieira MLC, 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(1):17-23.
42. Nunes MCP, Handschumacher MD, Levine RA, Barbosa MM, Carvalho VT, Esteves WA, *et al*. The role of left atrial shape in predicting embolic cerebrovascular events in mitral stenosis: mechanistic insights from 3D echocardiography. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014; 7(5); 453-61.
43. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012; 33:2719-2747.
44. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014; 130:e199-e267.

45. Kang DH, Lee CH, Kim DH, Yun SC, Song JM, Lee CW, *et al.* Early percutaneous mitral commissurotomy vs. conventional management in asymptomatic moderate mitral stenosis. *Eur Heart J.* 2012; 33:1511-1517.
46. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, MD, Ernande L, *et al.* Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015; 28:1-39.

APÊNDICES E ANEXO

APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido

TÍTULO: Avaliação do remodelamento do átrio esquerdo pré e pós-valvuloplastia mitral percutânea por balão em pacientes com estenose mitral

INTRODUÇÃO

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

OBJETIVO

Estudar a função do átrio esquerdo em pacientes portadores de estenose mitral reumática.

RESUMO

A estenose mitral é uma doença que acomete a valva mitral, causando impedimento do fluxo sanguíneo de passar de uma câmara para outra do coração, ocasionada pela doença reumática. Existe nessa doença uma redução da abertura da valva mitral, ocasionando falta de ar durante as atividades que requerem algum esforço físico. O átrio esquerdo é uma câmara cardíaca antes da

valva mitral. O presente estudo tem como objetivo avaliar a função do átrio esquerdo em pacientes com estenose mitral, antes e depois de fazerem a abertura da valva por um cateter que tem um balão em sua extremidade. É importante avaliar a função contrátil dessa câmara porque, se não houver uma força de contração efetiva, podem-se formar coágulos que se deslocam do coração e causam diminuição do fluxo de sangue para cérebro, membros e outros órgãos. Além disso, a contração dessa câmara é importante para manter o fluxo sanguíneo do coração normal.

PROCEDIMENTO

Sua participação neste estudo requer que você compareça ao Hospital das Clínicas da UFMG, como seria normal acontecer, independentemente da participação no estudo. Como todos que são convidados a participar deste estudo, você tem indicação clínica, independentemente de participar ou não do estudo, para realizar valvuloplastia mitral percutânea por balão e, dessa forma, submeter-se a ecocardiograma transtorácico antes e depois do procedimento. Após seis meses do procedimento você deverá comparecer novamente ao hospital para realizar novo ecocardiograma transtorácico semelhante aos anteriores.

DESCONFORTO

O ecocardiograma transtorácico pode causar leve desconforto no tórax durante a realização do exame, além do inconveniente de comparecer ao hospital.

BENEFÍCIOS

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

CONFIDENCIALIDADE

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

DESLIGAMENTO

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

CONTATO COM O PESQUISADOR

Pode ser feito pelo telefone (31) xxxx-xxxx (Pesquisadora Juliana). Caso tenha alguma dúvida sobre os seus direitos como paciente de pesquisa, você deverá ligar para o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, no número: (31) xxxx-xxxx.

CONSENTIMENTO

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

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____

Ass. do paciente ou responsável:

Ass. da 1ª testemunha:

Ass. da 2ª testemunha:

Ass. do pesquisador:

APÊNDICE B - Protocolo: estenose mitral

Nome:			Data:	
Rua:		Cidade:		
Telefones:	Fixo:	Contato:		
Médico assistente				
EXAME CLÍNICO	Peso:	Alt:	SC:	
Classe funcional	1- Classe I	2- Classe II	3- Classe III	4- Classe IV
Piora da classe func.	1-Não ()		2- Sim ()	
Eventos embólicos	1 – não ()	2- () AIT	3 - () AVC	4 - () sistêmico
Data do evento				
Recorrência do evento	1-Não ()	2- Sim ()		Data
Internação por ICC	1-Não ()	2- Sim ()		Data
Cirurgia troca valvar	1-Não ()	2- Sim ()		Data
Hospital onde operou				
Plastia valvar mitral	1-Não ()	2- Sim ()	Data	
Hospital onde fez plastia				
Fibrilação atrial	1-Não ()	2- paroxís- tica ()	3- Início recente ()	4- crônica ()
Morte	1-Não ()	2- Sim ()		Data
Mecanismo da morte				
Data do último Eco HC	Data:			
	Betabloqueador	1: Não	2: Sim	
	Diurético	1: Não	2: Sim	
Medicamentos em uso	Anticoagulante oral	1: Não	2: Sim	
	Digoxina	1: Não	2: Sim	
	Inibidor ECA	1: Não	2: Sim	
	Bloqueador AT2	1: Não	2: Sim	
	AAS	1: Não	2: Sim	
	Benzetacil	1: Não	2: Sim	
	Outros	1: Não	2: Sim	

ECOCARDIOGRAMA				Data do Eco:	
VD:	AE:	VES:	SIV:	FE:	
AO:	VED:	PP:	FS:		
Área valvar mitral:	Planimetria:	PHT:	E_downslope(cm/s ²)		
Gradiente transmitral	Máximo	Médio	TVI		
Regurgitação Mitral-PISA	ERO (cm ²)		Volume regurgitante (mL)		
Classificação da RM	1- ausente	2- leve	3- moderada	4- grave	
Volume AE (mL)			Volume AE indexado (mL)		
Avaliação do ventrículo direito					
TAPSE (mm)			IT (vel. Máx.(m/s)		
Índice de Tei	A:		B:		
VD- Doppler tecidual	E' (cm/s)	A' (cm/s)		S (cm/s)	
Fração mudança de área	Diastole (cm ²)		Sistole (cm ²)		
Hipocinesia ao bidimens.	1- Ausente	2- leve	3- moderada	4- grave	
Regurgitação tricúspide	1- Ausente	2- Leve	3- moderada	4- grave	
Regurgitação aórtica	1- Ausente	2- Leve	3- moderada	4- grave	
Estenose aórtica	1- Ausente	Max:	Médio:	AVA:	
Comentários:					

Aquisição das imagens

1: paraesternal eixo longo	2: eixo curto – valvar-2D	3: eixo curto: valvar- color
4: 4 câmaras	5: Doppler contínuo VM	6: 4 câmaras-color
7:3D: 4 câmaras	8: 3D: 4 câmaras-color	9: Outras

ANEXO A – Parecer ético

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

Projeto: CAAE –20490413.0.0000.5149

**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 23 de janeiro de 2014, o projeto de pesquisa intitulado **"Estudo da Função do Apêndice Atrial Esquerdo em pacientes com Estenose mitral reumática: Antes e após a Valvuloplastia Mitral Percutânea"** 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.



**Prof. Maria Teresa Marques Amara
Coordenadora do COEP-UFMG**



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

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

"Avaliação do remodelamento do átrio esquerdo pré e pós valvuloplastia mitral percutânea em pacientes com estenose mitral"

JULIANA RODRIGUES SOARES

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

Aprovada em 12 de fevereiro de 2015, pela banca constituída pelos membros:

Prof. Maria do Carmo Pereira Nunes - Orientador
UFMG

Prof. Zilda Maria Alves Meira
UFMG

Dr. José Luiz Barros Pena
Hospital Felício Rocho

Belo Horizonte, 12 de fevereiro de 2015.



ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA JULIANA RODRIGUES SOARES

Realizou-se, no dia 12 de fevereiro de 2015, às 15:00 horas, Sala 062 - andar térreo da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a 277ª defesa de dissertação, intitulada "*Avaliação do remodelamento do átrio esquerdo pré e pós valvuloplastia mitral percutânea em pacientes com estenose mitral*", apresentada por JULIANA RODRIGUES SOARES, número de registro 2013653578, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Medicina pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL, à seguinte Comissão Examinadora: Profa. Maria do Carmo Pereira Nunes - Orientador (UFMG), Profa. Zilda Maria Alves Meira (UFMG) e Dr. José Luiz Barros Pena (Hospital Felício Rocho).

A Comissão considerou a dissertação:

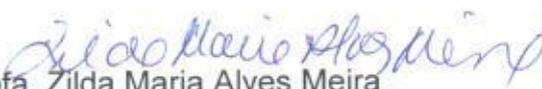
Aprovada

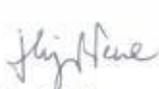
Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 12 de fevereiro de 2015.


Profa. Maria do Carmo Pereira Nunes


Profa. Zilda Maria Alves Meira


Dr. José Luiz Barros Pena