



**William Antonio de Magalhães Esteves**

**FATORES DETERMINANTES DA VARIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE BNP APÓS  
VALVULOPLASTIA PERCUTÂNEA NA ESTENOSE MITRAL REUMÁTICA**

**Belo Horizonte- Minas Gerais- Brasil**

**Universidade Federal de Minas Gerais**

**2010**

**William Antonio de Magalhães Esteves**

**FATORES DETERMINANTES DA VARIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE BNP APÓS  
VALVULOPLASTIA PERCUTÂNEA NA ESTENOSE MITRAL REUMÁTICA**

**Dissertação apresentada ao Curso 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 obtenção do Grau de Mestre em Medicina.**

**Área de concentração: Medicina tropical**

**Aluno: William Antonio de Magalhães Esteves**

**Orientadora: Prof. Dra. Maria do Carmo Pereira Nunes**

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

Reitor: Prof. Ronaldo Tadêu Pena

Vice-Reitora: Prof<sup>a</sup>. Heloisa Maria Murgel Starling

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof<sup>a</sup>. Elisabeth Ribeiro da Silva

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Carlos Alberto Pereira Tavares

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Carlos Faria Santos Amaral

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Joel Alves Lamounier

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Prof. José Carlos Bruno da Silveira

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

Sub Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical: Prof. Vandack Alencar Nobre Júnior

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

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Prof. José Roberto Lambertucci

Prof. Ricardo de Amorim Corrêa

Jader Bernardo Camponizzi (Disc.Titular)

José Adalberto Leal (Disc.Suplente)

## RESUMO

A cardite reumática constitui uma complicação da febre reumática com sequelas graves e incapacitantes, limitando a expectativa de vida de seus portadores e produzindo elevado custo econômico e social. Representa a principal etiologia de cardiopatia adquirida em crianças e adultos jovens no nosso meio. A dupla lesão mitral é a apresentação mais comum, e a estenose está presente como forma isolada em 25% dos casos. A valvuloplastia mitral percutânea tornou-se o tratamento de escolha para pacientes com estenose mitral grave.

O BNP tem sido amplamente utilizado na cardiologia, com papel bem estabelecido na insuficiência cardíaca. Entretanto, poucos estudos avaliaram este peptídeo na estenose mitral, bem como o efeito da valvuloplastia sobre os seus níveis.

O objetivo deste estudo foi identificar os parâmetros ecocardiográficos e hemodinâmicos determinantes da variação dos níveis séricos do BNP imediatamente após a valvuloplastia mitral percutânea nos pacientes com estenose mitral reumática.

Foram selecionados 19 pacientes com estenose mitral candidatos à valvuloplastia mitral percutânea por cateter-balão, no período de dezembro de 2008 a novembro de 2009. História clínica, exame físico, eletrocardiograma, radiografia de tórax e ecocardiograma transtorácico foram obtidos em todos os pacientes. Pacientes portadores de fibrilação atrial, disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, insuficiência renal ou com outras doenças valvares de grau moderado a importante associadas foram excluídos. As medidas das pressões das câmaras cardíacas e grandes vasos foram realizadas antes e imediatamente após a abertura valvar mitral percutânea. Os níveis séricos de BNP foram dosados antes e 24 horas após a valvuloplastia mitral.

Houve predomínio do sexo feminino (95% dos casos) com idade de  $39 \pm 9,8$  anos. A maioria dos pacientes estava em classe funcional II e III da NYHA. Quatro pacientes foram excluídos por apresentarem complicações durante o procedimento.

Após a valvuloplastia mitral ocorreu aumento da área valvar ( $1,0 \pm 0,1$  para  $1,6 \pm 0,2$  cm<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ) e redução do gradiente transvalvar ( $14,4 \pm 6,0$  para  $7,1 \pm 2,0$  mm Hg;  $p = 0,003$ ). Houve também redução das pressões arteriais pulmonares, embora o índice de resistência vascular pulmonar não tenha apresentado redução significativa ( $195,3 \pm 183,9$  para  $143,2 \pm 91,8$  dynas/seg/cm<sup>-5</sup>/m<sup>2</sup>;  $p = 0,153$ ). Houve aumento do débito cardíaco ( $4,5 \pm 0,9$  para  $5,4 \pm 1,1$  L/ min;  $p = 0,034$ ) e do índice cardíaco [ $2,5$  ( $2,2/2,9$ ) para  $3,2$  ( $2,6/3,3$ ) L/min/m<sup>2</sup>;  $p = 0,031$ ]. Houve redução do índice de resistência vascular sistêmica ( $952,4 \pm 329,9$  para  $730,2 \pm 188,5$  dynas/seg/cm<sup>-5</sup>/m<sup>2</sup>;  $p = 0,036$ ). O índice de trabalho do ventrículo direito reduziu-se com o procedimento, porém de forma não significativa [ $13,8$  ( $7,4/21,6$ ) para  $10,1$  ( $6,0/24,5$ ) gm/m<sup>2</sup>;  $p = 0,084$ ]. Houve tendência à redução dos níveis séricos do BNP com a valvuloplastia [ $70,6$  ( $41/213$ ) para  $52,6$  ( $33/111$ ) pg/ ml,  $p = 0,087$ ].

Considerando-se a variação dos níveis do BNP (delta BNP) como variável dependente, observou-se correlação com as seguintes variáveis, medidas antes do procedimento: índice de resistência vascular pulmonar ( $r = 0,78$ ;  $p = 0,002$ ), índice de resistência vascular sistêmica ( $r = 0,81$ ;  $p = 0,001$ ), índice de trabalho do ventrículo direito ( $r = 0,53$ ;  $p = 0,048$ ), pressão média capilar pulmonar ( $r = 0,48$ ;  $p = 0,066$ ), pressão média em artéria pulmonar ( $r = 0,72$ ;  $p = 0,006$ ) e o gradiente transvalvar mitral ( $r =$

0,45;  $p= 0,084$ ). O delta BNP também se correlacionou com as variações do índice de resistência vascular pulmonar ( $r= 0,65$ ;  $p= 0,015$ ), do índice de resistência vascular sistêmica ( $r= 0,76$ ;  $p= 0,003$ ), da pressão média capilar pulmonar ( $r= 0,58$ ,  $p= 0,031$ ), do índice cardíaco ( $r= 0,42$ ;  $p= 0,099$ ), da pressão arterial média pulmonar ( $r= 0,57$ ;  $p= 0,035$ ), do gradiente transvalvar mitral ( $r= 0,47$ ;  $p= 0,072$ ) e da pressão média de aorta ( $r= 0,79$ ;  $p= 0,002$ ). Na análise multivariada, o índice de resistência vascular sistêmica e o índice de trabalho do ventrículo direito permaneceram no modelo final como preditoras independentes da variação do BNP.

Concluindo, o presente estudo demonstrou que o índice de trabalho do ventrículo direito e o índice de resistência vascular sistêmica foram os principais parâmetros hemodinâmicos que determinaram a variação dos níveis sérios do BNP com a valvuloplastia mitral percutânea.

Palavras chave: estenose mitral, valvuloplastia mitral percutânea, BNP, parâmetros hemodinâmicos.

## ABSTRACT

Rheumatic disease is a complication of rheumatic fever that develops severe disabilities, causing reduction of life expectancy of patients and leading to increasing of the economic and social costs. It is a main etiology of acquired cardiopathy in children and young adults in developing countries. The more frequent valve lesion in this disease is mitral stenosis which presents as an isolated lesion in 25% of the cases. Percutaneous mitral valvuloplasty became the treatment of the choice in patients with severe mitral stenosis.

Brain natriuretic peptide (BNP) has widely applied in cardiology with well established role in heart failure. However, few studies have evaluated this peptide in mitral stenosis, as well the effects of valvuloplasty on BNP levels.

The aim of this study was to identify echocardiographic and hemodynamic parameters that determine the changes in BNP levels immediately after percutaneous mitral valvuloplasty in patients with rheumatic mitral stenosis.

The study included 19 patients with isolated mitral stenosis who underwent percutaneous balloon mitral valvuloplasty between December 2008 and November 2009. Clinical history, physical exam, electrocardiogram, chest x-ray and transthoracic echocardiogram were obtained in all patients. Exclusion criteria were the presence of atrial fibrillation, left ventricular dysfunction, renal failure, and other associated valve lesions. Right and left heart catheterization was performed in order to measure the hemodynamic parameters before and immediately after the valvuloplasty. BNP serum levels were also obtained before and 24 hours after the mitral valvuloplasty.

Of the 19 patients, 18 (95% of the cases) were women. The mean age was  $39 \pm 9.8$  years. The majority of the patients were in functional class II and III of NYHA. Four patients were excluded because they had complications related to the procedure.

After the mitral valvuloplasty, there was an increased of the valve area ( $1.0 \pm 0.1$  to  $1.6 \pm 0.2$  cm<sup>2</sup>;  $p < 0.001$ ) and decreased of mitral valve gradient ( $14.4 \pm 6.0$  to  $7.1 \pm 2.0$  mm Hg;  $p = 0.003$ ). There was also a reduction in the pulmonary pressures, although the index of pulmonary vascular resistance has no decreased significantly ( $195.3 \pm 183.9$  to  $143.2 \pm 91.8$  dynas/seg/cm<sup>-5</sup>/m<sup>2</sup>;  $p = 0.153$ ). Cardiac output ( $4.5 \pm 0.9$  to  $5.4 \pm 1.1$  L/min;  $p = 0.034$ ) and cardiac index [ $2.5$  ( $2.2/2.9$ ) to  $3.2$  ( $2.6/3.3$ ) L/min/m<sup>2</sup>;  $p = 0.031$ ] were increased. The index of systemic vascular resistance decreased ( $952.4 \pm 329.9$  to  $730.2 \pm 188.5$  dynas/seg/cm<sup>-5</sup>/m<sup>2</sup>;  $p = 0.036$ ). The index of performance of the right ventricle decreased, but no significantly [ $13.8$  ( $7.4/21.6$ ) to  $10.1$  ( $6.0/24.5$ ) gm/m<sup>2</sup>;  $p = 0.084$ ]. There was a tendency of reduction of BNP levels with the valvuloplasty [ $70.6$  ( $41/213$ ) to  $52.6$  ( $33/111$ ) pg/ mL,  $p = 0.087$ ].

Considering the change of BNP levels (delta BNP) as a dependent variable, we found a correlation with these variables which were measure before the procedure: index of pulmonary vascular resistance ( $r = 0.78$ ;  $p = 0.002$ ), index of systemic vascular resistance ( $r = 0.81$ ;  $p = 0.001$ ), index of performance of the right ventricle ( $r = 0.53$ ;  $p = 0.048$ ), mean pulmonary artery pressure ( $r = 0.72$ ;  $p = 0.006$ ), and the mitral valve gradient ( $r = 0.45$ ;  $p = 0.084$ ). The delta BNP was also correlated with change of the index of pulmonary vascular resistance ( $r = 0.65$ ;  $p = 0.015$ ), index of systemic vascular resistance

( $r= 0.76$ ;  $p= 0.003$ ), mean pulmonary wedge pressure ( $r= 0.58$ ,  $p= 0.031$ ), cardiac index ( $r= 0.42$ ;  $p= 0.099$ ), mean pulmonary artery pressure ( $r= 0.57$ ;  $p= 0.035$ ), and mean mitral valve gradient ( $r= 0.47$ ;  $p= 0.072$ ), and mean aortic pressure ( $r= 0.79$ ;  $p= 0.002$ ). In multivariate analysis, independent predictors of delta BNP levels were the index of systemic vascular resistance and the index of performance of the right ventricle.

In conclusion, the present study demonstrated that the index of the right ventricular performance and index of systemic vascular resistance were hemodynamic parameters that determined the changes of BNP levels with percutaneous mitral valvuloplasty.

**Keywords:** mitral stenosis, percutaneous mitral valvuloplasty, BNP, hemodynamic parameters

## 1-INTRODUÇÃO

A febre reumática e a cardiopatia reumática crônica são complicações tardias, não supurativas, secundárias a faringo-amigdalites provocadas pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A, decorrentes de uma resposta imunológica tardia em uma população geneticamente predisposta (Geneva: WHO; 2001; Geneva: WHO; 2004). Apesar da redução na sua incidência em países desenvolvidos, a febre reumática permanece um sério problema de saúde pública em países em desenvolvimento (Geneva; WHO; 2001; Geneva; WHO; 2004). Em 2005, a Organização Mundial de Saúde (OMS) registrou cerca de 15,6 milhões de portadores de cardiopatia reumática crônica; com 300.000 novos casos/ ano e 233.000 mortes/ ano diretamente relacionadas à cardiopatia reumática crônica (Carapetis *et al.*, 2005).

A cardite reumática é a única complicação da febre reumática que pode deixar sequelas, muitas vezes graves e incapacitantes, limitando a expectativa e a qualidade de vida, gerando elevado custo econômico e social (Terrerri MT. *et al.*, 2001; Geneva: WHO, 2004). Constitui a principal etiologia de cardiopatia adquirida em crianças e adultos jovens em países em desenvolvimento (Geneva; WHO, 2001; Geneva; WHO, 2004).

A dupla lesão mitral é a forma patológica mais frequentemente encontrada na cardiopatia reumática crônica, estando a estenose mitral como forma isolada, presente em 25% dos casos (Wood P. *et al.*, 1954; Rowe JC *et al.*, 1960). Do ponto de vista patológico, ocorre espessamento dos folhetos, com fusão das comissuras e de cordoalhas tendíneas, podendo estar presente algum grau de calcificação dos folhetos. O grau de envolvimento patológico destas estruturas é bastante variável, conferindo ao aparelho valvar mitral uma configuração semelhante a um funil (Rusted IE. *et al.*, 1956; Roberts WC *et al.*, 1972).

Com o desenvolvimento de uma estenose mitral de grau moderado a importante, surge um gradiente transvalvar mitral, com conseqüente elevação da pressão média capilar pulmonar, que produzirá sintomas e/ ou manifestações hemodinâmicas. Entre estas, a elevação da resistência arteriolar pulmonar constitui importante fator responsável pela redução do débito cardíaco encontrado nesta patologia (Hugenholtz PG. *et al.*, 1962; Kasalicky J *et al.*, 1968).

O peptídeo natriurético tipo B (BNP) é sintetizado pelos cardiomiócitos, principalmente no miocárdio ventricular, e secretado em resposta a uma variedade de estímulos, como expansão volêmica e sobrecarga pressórica. O BNP também se correlaciona com as pressões de enchimento do ventrículo esquerdo em pacientes com disfunção sistólica. Além disso, existem evidências que a concentração

plasmática do BNP aumenta em condições patológicas que causam sobrecarga pressórica do ventrículo direito. Estudos prévios mostraram que níveis séricos do BNP, usualmente encontram-se elevados em portadores de estenose mitral, tendo sido evidenciado redução após a abertura valvar (Mehmet *et al.*, 2007), principalmente em pacientes em ritmo sinusal (Shang YP. *et al.*, 2005). Entretanto, os principais parâmetros hemodinâmicos associados às variações dos níveis séricos do BNP na estenose mitral não foram completamente estudados.

Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar a relação das variações do BNP sérico antes e depois da valvuloplastia mitral percutânea, identificando os parâmetros ecocardiográficos e hemodinâmicos determinantes dessa variação.

## 2- Antecedentes científicos

A estenose mitral é uma valvopatia que acomete principalmente mulheres (dois terços dos pacientes são do sexo feminino). Sua principal etiologia é a febre reumática, embora causas mais raras, como a degenerativa, lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatóide também possam ocasioná-la.

A estenose mitral manifesta-se clinicamente como dispnéia em esforços, usualmente progressiva, podendo algumas vezes ser de caráter súbito, principalmente quando se desenvolve fibrilação atrial, durante gestação ou devido a um quadro infeccioso. Com a progressão da doença, existe elevação das pressões arteriais pulmonares e desenvolvimento de disfunção sistólica do ventrículo direito e surgimento de sinais e sintomas de congestão sistêmica e baixo débito.

Ao exame físico, pode-se encontrar a clássica *fácies mitrale*, hoje pouco comum, porque traduz doença em estágio avançado. Achados frequentes são a hiperfonese de primeira bulha cardíaca e o ruflar diastólico mitral. A presença do estalido de abertura mitral constitui o achado auscultatório mais específico da estenose mitral.

O eletrocardiograma pode estar normal ou apresentar sinais de sobrecarga atrial esquerda e, nos casos mais avançados, também sobrecarga ventricular direita. A fibrilação atrial é arritmia frequente nesta patologia.

O ecocardiograma é exame complementar de fundamental importância, permitindo obtenção de várias informações: 1- confirmar o diagnóstico; 2- avaliar a gravidade da doença, através do cálculo da área valvar mitral e dos gradientes transvalvares; 3- determinar as características anatômicas da valva mitral, com ênfase ao grau de espessamento e calcificação dos folhetos, de mobilidade valvar e de alteração do aparelho subvalvar, para se calcular o escore de Wilkins (Wilkins GT. *et al*, 1988); 4- mensurar o tamanho das câmaras cardíacas; 5- avaliar a função de ambos os ventrículos; 6- calcular as pressões em artéria pulmonar; 6- detectar a presença de lesões valvares associadas; 7- avaliar complicações da doença, como trombo em átrio esquerdo e vegetações. O ecocardiograma transesofágico é rotineiramente empregado para realização da valvuloplastia mitral percutânea, visando afastar a presença de trombo em átrio esquerdo. Da mesma forma, o ecocardiograma transesofágico está indicado para os pacientes que apresentaram algum evento embólico, mesmo estando em ritmo sinusal, ou nos casos com imagens inadequadas ao ecocardiograma transtorácico.

O ecocardiograma de estresse farmacológico com dobutamina mostrou-se útil para identificar pacientes portadores de estenose mitral com alto risco de desenvolver eventos (hospitalização, edema agudo pulmonar e arritmias supraventriculares), quando se detecta ao estresse farmacológico gradiente tranvalvar médio  $\geq 18$  mm Hg, principalmente em portadores de estenose mitral de grau moderado (Reis G. *et al.*, 2004).

As indicações convencionais para intervenção na estenose mitral são: 1- presença de sintomas, como dispnéia aos esforços, limitando as atividades físicas, em classe funcional II, III ou IV da **New York Heart Association** (NYHA), em pacientes com área valvar mitral  $\leq 1,5$  cm<sup>2</sup>; 2- Pacientes que apresentem repercussão hemodinâmica da lesão, manifesta como presença de hipertensão pulmonar, definida como pressão sistólica em artéria pulmonar  $> 50$  mm Hg em repouso ou 60 mm Hg com esforço, mesmo assintomáticos. (Bonow RO. *et al.*, 2008).

Pode-se realizar a correção da estenose mitral através de cirurgia cardíaca, reconstituindo a valva (valvuloplastia cirúrgica) ou através da troca valvar com implante de prótese.

Introduzida por Inoue em 1984 (Inoue K. *et al.*, 1984), a valvuloplastia mitral percutânea por cateter balão tornou-se rapidamente o tratamento de escolha para pacientes portadores de estenose mitral importante, com sintomas ou com repercussão hemodinâmica desta lesão, desde que não apresentem alterações anatômicas significativas no aparelho valvar mitral (Wilkins *et al.*, 1988) . Apesar da utilização de outros dispositivos, como duplo balão ou o valvulótomo de Cribier, a técnica de balão único de Inouê mostrou resultados superiores e hoje é a mais utilizada na maioria dos centros (Chen CR, *et al.*, 1990; Ribeiro PA *et al.*, 1991). Comparativamente à cirurgia aberta, esta técnica mostrou resultados similares a curto e longo prazo (Ben Farhat M. *et al.*, 1998).

Define-se como sucesso do procedimento, o alcance de uma área valvar mitral  $\geq 1,5$  cm<sup>2</sup>, com nenhum grau de regurgitação mitral ou com uma regurgitação de grau  $\leq 2$  em 4 à angiografia (regurgitação leve). Esta definição de sucesso é atingida entre 66% e 94% nas séries publicadas (Vahanian A. *et al.*, 1991; Arora R *et al.*, 1994; Hernandez R. *et al.*, 1999; Lung B. *et al.*, 1999; Wang A *et al.*, 2002). A ampla variação dessas taxas é dependente da população selecionada, especialmente do escore de Wilkins pré-procedimento e da experiência dos operadores.

As complicações do procedimento são: regurgitação mitral grave (0,3-3%), comunicação interatrial (<5%), perfuração do ventrículo esquerdo (0,5-4%), embolia sistêmica (0,5-3%), tamponamento cardíaco (1-2%) e morte (0-1,6%).

## 2.1-Fisiopatologia da estenose mitral reumática

O orifício valvar mitral mede entre 4 a 6 cm<sup>2</sup> no adulto, ocorrendo redução progressiva na estenose mitral. Um orifício superior a 2,5 cm<sup>2</sup> não causa gradiente através da valva mitral (Gorlin R. *et al.*, 1951). Por outro lado, quando a área valvar mitral estiver  $\leq 1,5$  cm<sup>2</sup>, ocorrerá elevação da pressão média capilar pulmonar suficiente para produzir dispnéia em atividades ordinárias (Hugenholtz PG. *et al.*, 1962). Devido a esta redução da área valvar mitral, existe uma diminuição da pré-carga do ventrículo esquerdo. Com isso, a maioria dos pacientes portadores desta patologia apresenta função sistólica do ventrículo esquerdo normal. Também colabora para esta redução na pré-carga, o desenvolvimento de hiperresistência arteriolar pulmonar, à medida que a estenose mitral se agrava. Ambos os fatores fazem com que o débito cardíaco na estenose mitral grave, fique subnormal em repouso (Hugenholtz PG. *et al.*, 1962) e não aumente adequadamente com o esforço (Kasalicky J. *et al.*, 1968). Figuras 1 e 2.

Princípios hidráulicos básicos mostram que a alta pressão média capilar pulmonar que ocorre na estenose mitral grave, poderia resultar em um aumento passivo nas pressões arteriais pulmonares. Contudo, a maioria dos pacientes portadores de estenose mitral apresenta estas pressões mais elevadas que o esperado por estes princípios. Estima-se que a pressão média capilar pulmonar seja 10 a 15 mm Hg abaixo da pressão média da artéria pulmonar. Caso esta diferença seja maior que este valor, existe hiperresistência arteriolar pulmonar. Esta elevação na resistência arteriolar pulmonar se deve à constrição arteriolar pulmonar reativa e às modificações morfológicas na vasculatura pulmonar (Caroline O. *et al.*, 2004). Outro possível fator envolvido no desenvolvimento da hiperresistência, seria a liberação de substâncias vasoativas como endotelinas (Yamamoto K. *et al.*, 1994).

As alterações patológicas que ocorrem na circulação pulmonar devido a estenose mitral são caracterizadas, inicialmente, por espessamento da camada média muscular das artérias e arteríolas pulmonares, seguido por espessamento intimal (Remetz S. *et al.*, 1989). Estas modificações são, na maioria das vezes, reversíveis com a redução da pressão média capilar pulmonar e a consequente diminuição das pressões arteriais pulmonares. Casos onde ocorrem elevações mais importantes destas pressões, podemos encontrar sinais de necrose fibrinóide e arterites, perda de células musculares lisas, deposição de fibrina e células inflamatórias na parede vascular. O achado patológico característico de hipertensão pulmonar irreversível é a lesão plexiforme, que consiste de dilatação aneurismática da parede arterial com um plexo semelhante à glomus (tumor benigno com aspecto de fístulas arterio-venosas).

FIGURA 1

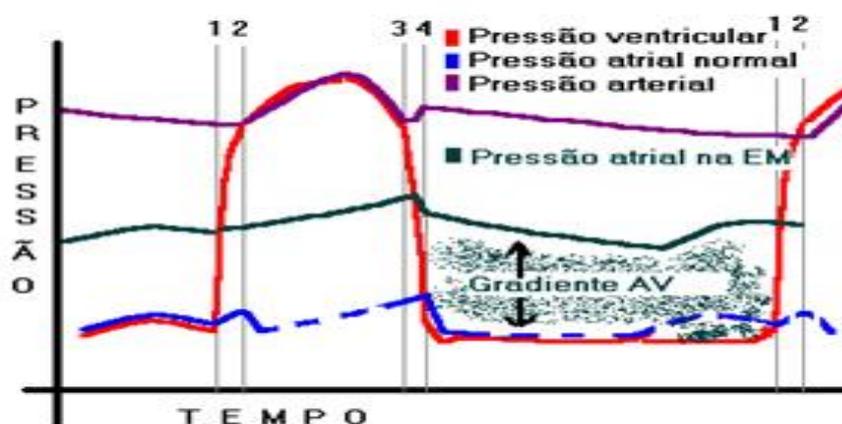
Fisiopatologia da estenose mitral



FIGURA 2

Fisiopatologia da estenose mitral

Dados manométricos



Apesar de existir certa correlação entre a gravidade da estenose mitral e o grau de hipertensão arterial pulmonar, existe ampla variação entre níveis de pressões arteriais pulmonares relacionados a qualquer grau de obstrução (Otto CM. *et al.*, 1993). Muitas vezes, pacientes com pressão média capilar pulmonar acima de 20 mm Hg não desenvolvem hipertensão pulmonar.

A elevação crônica das pressões arteriais pulmonares produz inicialmente hipertrofia do ventrículo direito, como resposta adaptativa. Porém, com a evolução do processo, haverá surgimento de disfunção sistólica deste ventrículo, com regurgitação tricúspide funcional e posteriormente, sinais e sintomas de insuficiência do ventrículo direito. Porém, níveis de pressões arteriais pulmonares não se correlacionam diretamente com o grau de disfunção sistólica do ventrículo direito na estenose mitral (Iskandrian AS. *et al.*, 1984; Morrison DA *et al.*, 1985).

## **2.2- Alterações hemodinâmicas na circulação pulmonar após abertura da valva mitral**

A redução das pressões arteriais pulmonares usualmente ocorre imediatamente após a desobstrução da valva mitral (Otto CM. *et al.*, 1993), correlacionando-se com o aumento do volume diastólico final e do volume ejetivo do ventrículo esquerdo.

A pressão média em artéria pulmonar usualmente reduz entre 5 e 15 mm Hg imediatamente após a valvuloplastia mitral percutânea, devido à redução abrupta da pressão média capilar pulmonar. Nos seis meses que se seguem ao procedimento, ocorre ainda uma redução posterior das pressões arteriais pulmonares devido ao componente dinâmico de reatividade vascular. Porém, em caso de reestenose mitral, poderá haver nova elevação das pressões arteriais pulmonares para níveis pré-procedimento (Georgeson S. *et al.*, 1993; Shawammenthal E *et al.*, 2000).

Mesmo pacientes que apresentem hipertensão pulmonar grave antes da valvuloplastia mitral percutânea terão benefício com o procedimento (Alfonso F. *et al.*, 1993; Fawzy ME *et al.*, 1996). O estudo de Umesan *et al.*, 2000 mostrou que após o procedimento realizado em pacientes com pressão média em artéria pulmonar  $\geq 50$  mm Hg, apenas 10% deles persistiram com pressões arteriais pulmonares elevadas. Outro estudo demonstrou que a persistência das elevadas pressões arteriais pulmonares após a valvuloplastia mitral percutânea esteve relacionada à idade, score de Wilkins elevado e a gravidade da regurgitação associada (Gamra H. *et al.*, 1999).

## **2.3- Alterações na função atrial e ventricular após a valvuloplastia mitral percutânea**

Após a valvuloplastia mitral percutânea com sucesso, o estiramento atrial se reduz e a contração atrial torna-se mais eficaz, em presença de ritmo sinusal (Stefanadis C. *et al.*, 1998). Existem poucos dados na literatura sobre as chances de conversão de fibrilação atrial após a valvuloplastia mitral percutânea. Em um estudo, nenhum paciente que apresentava fibrilação atrial converteu-se a ritmo sinusal após o procedimento (Cormier B. *et al.*, 1993).

O ventrículo direito tolera menos sobrecargas hemodinâmicas que o ventrículo esquerdo, possivelmente pelo fato de apresentar menor quantidade de fibras musculares e também irrigação miocárdica insuficiente para esta adaptação. A elevação das pressões arteriais pulmonares secundária à

estenose mitral, produz inicialmente hipertrofia ventricular direita como mecanismo compensatório. Com a progressão do quadro, surgirá disfunção do ventrículo direito, caso a lesão mitral não seja corrigida.

Por outro lado, a valvuloplastia mitral percutânea com sucesso resulta em melhora imediata da função do ventrículo direito (Burger W *et al.*, 1997; Arat N. *et al.*, 2008), devendo-se esta melhora à redução das pressões arteriais pulmonares, reduzindo-se assim a pós-carga deste ventrículo. A melhora nesta função tende a ocorrer não apenas imediatamente, pois a resistência vascular pulmonar continua a reduzir nos meses subsequentes ao procedimento. Entretanto, a melhora da função ventricular direita depende do grau de alterações estruturais presentes no momento da abertura valvar mitral, podendo ser pequena ou pouco expressiva caso a disfunção sistólica do ventrículo direito tenha longa duração.

Em contraste com indivíduos normais, os portadores de estenose mitral apresentam prolongamento do enchimento diastólico precoce, com o aumento na duração do enchimento ventricular esquerdo. Naqueles portadores de fibrilação atrial, a perda da contração atrial altera ainda mais este enchimento. Usualmente há desvio da curva pressão/ volume diastólico do ventrículo esquerdo para esquerda, devido aos reduzidos volumes ventriculares. Além disso, a redução do enchimento diastólico deve-se a anormalidades na geometria do ventrículo esquerdo. A extensão da fibrose do aparelho valvar mitral que usualmente invade parte da parede póstero-basal do ventrículo esquerdo, também contribui para redução de sua função sistólica. Há também, devido a interdependência ventricular, uma redução da cavidade ventricular esquerda devido ao abaulamento do septo interventricular para dentro da cavidade ventricular esquerda produzida pela sobrecarga de pressão (elevação das pressões arteriais pulmonares) e volume (ocasionado por regurgitação tricúspide associada) na estenose mitral (Otto CM. *et al.*, 2004).

Imediatamente após a valvuloplastia mitral percutânea, com a abertura da valva mitral e a consequente diminuição rápida da pressão média capilar pulmonar e das pressões arteriais pulmonares, o enchimento ventricular esquerdo tende a aumentar. Contudo, o comportamento da função ventricular nesta situação é controverso, com alguns estudos mostrando aumento dos volumes diastólicos e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (Razzolini R *et al.*, 1996; Mayer IV *et al.*, 1999) e outros mostrando elevação das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo (Tomai F. *et al.*, 2004). Outro estudo mostrou elevação da PD2VE, sem porém detectar qualquer alteração no volume diastólico final ou na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (Pamir G. *et al.*, 1997).

## **2.4- Alterações nos níveis séricos do peptídeo natriurético tipo B com a valvuloplastia mitral percutânea**

Os peptídeos natriuréticos constituem um grupo de peptídeos hormonais que desempenham importante papel na homeostase cardiovascular, renal, endócrina e esquelética. Como o ANP (atrial natriuretic peptide), o BNP é produzido primariamente pelo cardiomiócito, sendo que o ANP apresenta maior produção no tecido atrial e o BNP no ventricular. O ANP é também liberado pelo hipotálamo, exercendo assim papel no controle pressórico, na atividade adrenérgica e homeostase de água. Já o BNP é liberado pelo tecido cerebral apenas em algumas espécies (cães e suínos), com função ainda desconhecida nestas espécies (David G. *et al.*, 2007).

O BNP tem sido amplamente utilizado na cardiologia, com papel já bem estabelecido no diagnóstico e prognóstico da insuficiência cardíaca. Este peptídeo foi originalmente isolado do tecido cerebral de porcos (Sudoh T. *et al.*, 1988), posteriormente sua produção e secreção também foram detectadas pelo cardiomiócito, principalmente dos ventrículos (Mukoyama M. *et al.*, 1991). Este peptídeo é produzido pela distensão do cardiomiócito, seja por sobrecarga de volume ou pressão (Maeda K. *et al.*, 1998). Inicialmente é sintetizado o pró-pré-BNP, sendo este posteriormente clivado para pró-BNP e depois para o BNP, molécula biologicamente ativa, e no fragmento inativo amino-terminal NT-proBNP (James KB *et al.*, 2005). A liberação do BNP irá contrapor-se às ações da hiperativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, endotelinas e ao sistema nervoso simpático, ocorridas na insuficiência cardíaca, produzindo vasodilatação e aumentando a eliminação renal de sódio e água (Nakagawa O. *et al.*, 1995).

A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica progressiva, apresentando elevada morbimortalidade. Sendo a dispnéia a sua apresentação clínica mais característica, comum também a outras patologias que frequentemente co-existem com a insuficiência cardíaca, torna muitas vezes difícil a distinção entre estas patologias. Assim, a dosagem sérica dos níveis de BNP ou do seu metabólito NT-proBNP pode melhorar a acurácia diagnóstica da insuficiência cardíaca (Maisel AS. *et al.*, 2002; McCullough PA *et al.*, 2003; Mueller C *et al.*, 2004; McDonagh TA *et al.*, 2004), tornando-se hoje parte importante da avaliação do paciente com dispnéia na sala de emergência.

Como um marcador quantitativo na insuficiência cardíaca, os níveis de peptídeos natriuréticos devem ser interpretados como uma variável contínua. Assim, quanto mais elevados forem seus níveis, maior a probabilidade da dispnéia ser de origem cardíaca. Embora não haja consenso, é aceito que níveis de BNP inferiores a 100 pg/ml provavelmente não se relacionam com origem cardíaca. Por outro lado, quando encontramos níveis séricos acima de 400 pg/ml, a probabilidade da dispnéia ser devido a

congestão pulmonar eleva-se acentuadamente, alcançando especificidade acima de 90%. Entretanto, outras patologias, muitas vezes co-existent, podem também elevar os níveis séricos do BNP, seja por estiramento do cardiomiócito (hipertensão arterial sistêmica, tromboembolismo pulmonar, insuficiência coronariana aguda) ou pela redução em sua eliminação (insuficiência renal).

Sendo um marcador quantitativo, o BNP é útil não só para o auxílio diagnóstico da insuficiência cardíaca, mas também na sua estratificação de risco. Tem sido demonstrado uma relação linear entre os níveis séricos de BNP à admissão e a mortalidade hospitalar na insuficiência cardíaca (Maisel A. *et al.*, 2004; Fonarow GC *et al.*, 2007). Pacientes com níveis de BNP acima de 1730 pg/ml à admissão (quarto quartil) apresentaram mortalidade hospitalar três vezes maior do que aqueles pacientes com níveis inferiores a 430 pg/ml (primeiro quartil) (Fonarow GC. *et al.*, 2007). Níveis de NT-proBNP acima de 1000 pg/ml foram relacionados à gravidade da insuficiência cardíaca e a um pior prognóstico (Januzzi Jr JL. *et al.*, 2005). Também patologias que levam a sobrecarga de volume ou pressão do ventrículo direito podem ocasionar elevação dos níveis séricos do BNP (Nagaya N. *et al.*, 1998; Tulevski *et al.*, 2001). Porém, nestas situações, geralmente esta elevação atinge a chamada “zona cinzenta”, onde ocorrem elevações do BNP na faixa entre 100 a 400 pg/ml, sendo que a maioria dos pacientes apresenta níveis séricos abaixo de 100 pg/ml (A. Maizel *et al.*, 2008).

Poucos estudos avaliaram estes peptídeos na estenose mitral. Pande *et al.*, 2009. avaliaram 70 pacientes portadores de estenose mitral que se submeteram à troca valvar mitral e notaram que a dosagem de BNP reduziu significativamente no pós-operatório, comparativamente aos valores de pré-operatório. Neste estudo, esta redução do BNP foi atribuída à diminuição das pressões arteriais pulmonares e a consequente melhora da função do ventrículo direito. Em outro estudo (Shang YP. *et al.*, 2005), foram avaliados 30 pacientes portadores de estenose mitral submetidos à valvuloplastia mitral percutânea com sucesso. Vinte e um pacientes estavam em ritmo sinusal. A dosagem sérica de BNP foi avaliada antes do procedimento, 20 minutos e 24 hs após a valvuloplastia mitral percutânea em todos os pacientes e em mais oito controles saudáveis. Os níveis de BNP encontravam-se significativamente maiores nos portadores de estenose mitral, tanto em ritmo sinusal quanto em fibrilação atrial antes do procedimento, em relação aos controles, não havendo diferença entre estes. Após a valvuloplastia mitral percutânea, apenas os pacientes em ritmo sinusal apresentaram diminuição significativa do BNP. Esta redução correlacionou-se diretamente com a diminuição da pressão média capilar pulmonar e das pressões arteriais pulmonares. Houve aumento concomitante do volume diastólico final e do volume ejetivo, sem aumento concomitante da PD2VE. Nos pacientes em fibrilação atrial, além de não haver redução do BNP, houve elevação significativa da PD2VE, sem haver elevação do volume diastólico final ou do volume ejetivo, mostrando que o BNP nesta situação pode relacionar-se com a diminuição da

pressão média capilar pulmonar e das pressões arteriais pulmonares. Se a redução dos níveis do BNP relaciona-se ao melhor desempenho do ventrículo direito ou a redução no estiramento do átrio esquerdo, permanece indeterminado.

O estudo de Mehmet T. *et al.*, 2007, avaliou o efeito da valvuloplastia mitral percutânea sobre os níveis séricos do NT-proBNP, demonstrando também que os níveis séricos deste peptídeo encontravam-se significativamente mais elevados nos portadores de estenose mitral com indicação de submeterem-se à valvuloplastia mitral percutânea que em controles normais. Houve também redução significativa deste peptídeo após o procedimento, sendo a pressão sistólica em artéria pulmonar e a Classe Funcional da **New York Heart Association** (NYHA) pré-operatória as únicas variáveis pré-procedimento que se relacionaram com a redução do BNP. Porém, na análise multivariada, a única variável que se correlacionou independentemente com os níveis de log NT-proBNP foi a pressão sistólica em artéria pulmonar .

Entretanto, os principais parâmetros hemodinâmicos associados às variações dos níveis séricos do BNP com a valvuloplastia mitral, não foram completamente estudados. Assim, o presente estudo foi desenhado para identificar os parâmetros ecocardiográficos e hemodinâmicos determinantes da variação dos níveis séricos do BNP após a valvuloplastia mitral percutânea nos pacientes com estenose mitral reumática.

### **3- OBJETIVOS**

#### **3.1- Objetivo geral**

- Identificar os parâmetros ecocardiográficos e hemodinâmicos determinantes da variação dos níveis séricos do BNP após a valvuloplastia mitral percutânea nos pacientes com estenose mitral reumática.

#### **3.2- Objetivos específicos**

- Verificar o valor da dosagem sérica do BNP antes e 24 horas após a valvuloplastia mitral percutânea em se determinar a melhora no perfil hemodinâmico após a abertura valvar

- Correlacionar a redução dos níveis séricos do BNP com a redução das pressões pulmonares após a abertura valvar

- Estudar o comportamento do índice de trabalho do ventrículo direito, medido de forma invasiva na estenose mitral reumática, correlacionando-o com a variação dos níveis de BNP

- Avaliar a prevalência de complicações relacionadas à valvuloplastia mitral percutânea.

## 4- METODOLOGIA

Trata-se de estudo transversal, com as variáveis analisadas em dois momentos diferentes (antes e após a realização da valvuloplastia mitral percutânea).

### 4.1- Pacientes

Os pacientes com estenose mitral reumática foram encaminhados ao Ambulatório Bias Fortes do Hospital das Clínicas da UFMG, no período de dezembro de 2008 a novembro de 2009.

Todos os pacientes que apresentavam indicação para valvuloplastia mitral percutânea, conforme critérios estabelecidos, foram avaliados pelo pesquisador e pela orientadora e encaminhados ao serviço de hemodinâmica do Hospital das Clínicas da UFMG para realização do procedimento.

Foram considerados elegíveis para o estudo, os pacientes que apresentassem os seguintes critérios de inclusão:

- Idade entre 16 anos e 60 anos;
- Presença de estenose mitral reumática de grau moderado a importante, com área valvar mitral  $\leq 1,5 \text{ cm}^2$ ;
- Indicação para intervenção valvar invasiva (presença de sintomas ou repercussão hemodinâmica com pressão sistólica em artéria pulmonar em repouso  $\geq 50 \text{ mm Hg}$ )
- Morfologia valvar favorável à realização da valvuloplastia com escore de Wilkins  $\leq 9$  (Wilkins GT. *et al.*, 1988);
- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo  $\geq 50\%$ ;
- Presença de ritmo sinusal;
- Concordância voluntária e por escrito para participar do estudo.

Foram considerados critérios de exclusão:

- Presença de contra-indicação a valvuloplastia mitral percutânea (presença de trombo em átrio esquerdo, regurgitação mitral moderada ou grave associada, cifoescoliose torácica, septo interatrial muito espessado ao ecocardiograma);
- Presença de outras lesões valvares importantes associadas;
- Hipertensão arterial sistêmica (pressão sistólica > 140 mm Hg ou pressão diastólica > 90 mm Hg);
- Presença de disfunção sistólica do VE (FE ≤ 50%);
- Fibrilação atrial permanente ou presente no momento da valvuloplastia mitral percutânea.
- Clearance estimado de creatinina ≤ 60 ml/ minuto

### **Cálculo amostral**

O cálculo amostral foi feito utilizando-se o software G\*Power 3.1.1, considerando-se erro alfa de 0,05 e poder estatístico de 95%. Para estimar a variação dos níveis de BNP antes e 24 horas após a realização da valvuloplastia mitral percutânea, empregou-se o teste de Wilcoxon para dados pareados. Baseando-se em estudos prévios (Shang YP. *et al.*, 2005; Pande *et al.*, 2009), estimou-se uma redução aproximada dos níveis de BNP de 30% após a valvuloplastia com desvio-padrão de 76 pg/ml antes e 43 pg/ml após o procedimento, obtendo-se uma amostra de 14 pacientes.

### **4.2- Considerações sobre o procedimento específico**

Os pacientes foram internados no Hospital das Clínicas da UFMG na manhã do procedimento, em jejum de 10 horas, e encaminhados ao laboratório de hemodinâmica e cardiologia intervencionista para realização do procedimento.

Com o paciente em decúbito dorsal, foram puncionadas a veia femoral direita e a artéria femoral esquerda, sob anestesia local. Não foram utilizados sedativos ou anestésicos gerais, nem administrado suplementação de oxigênio rotineiramente. O procedimento seguiu as normas já descritas (Inoue K. *et al.*, 1984).

Após as punções, foi introduzido um cateter pela veia femoral direita, progredindo até a veia cava superior e depois até a artéria pulmonar, para medidas de pressão e colheita de sangue para exames laboratoriais (gasometria arterial, eritrograma e BNP), visando cálculo de variáveis hemodinâmicas descritas abaixo. Outro cateter foi introduzido através da artéria femoral esquerda, via retrógrada, até a aorta ascendente, onde foram registradas suas pressões e colhido amostra para dosagem de gasometria arterial. Posteriormente o cateter progrediu até o ventrículo esquerdo, para registro de suas pressões. Depois, realizou-se a ventriculografia em projeção oblíqua anterior direita em 30°, com o objetivo de confirmar ausência de regurgitação mitral de grau maior que leve e confirmar a função sistólica do ventrículo esquerdo. Então este cateter foi novamente posicionado na aorta ascendente, ao nível da valva aórtica, para servir de parâmetro para punção do septo interatrial. A punção do septo foi realizada, o cateter-balão dilatador foi posicionado dentro do átrio esquerdo, onde registrou-se a pressão dentro desta câmara, equivalente a pressão média capilar pulmonar. Foi então calculado o gradiente transvalvar mitral, pela subtração desta pressão com a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo.

Utilizou-se exclusivamente o balão único de Inoue, que permite o controle preciso da extensão da dilatação, que foi então avançado através da valva mitral estenótica. Após o posicionamento do cateter através da valva mitral, o segmento distal (no ventrículo esquerdo) foi dilatado, seguido pelo segmento proximal (no átrio esquerdo). Isto permite que o balão seja mantido em uma posição fixa, fazendo com que o seu segmento médio (segmento dilatador), após breve insuflação, produza adequada abertura do orifício valvar mitral estenótico. O tamanho do balão e o diâmetro final do segmento dilatador são calculados baseados na altura do paciente (Inoue K. *et al.*, 1991; Feldman, T *et al.*, 1994).

Foram colhidas amostras de sangue (5 ml cada) em veia cava superior, tronco da artéria pulmonar e aorta, antes e imediatamente após a realização da valvuloplastia, para dosagem de gases arteriais e saturação de oxigênio. Foi também colhida uma amostra de sangue venoso antes do procedimento para dosagem de eritrograma, para cálculo do débito cardíaco pelo método de Fick e dosagem de BNP.

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

- Pressão sistólica, diastólica e média em artéria pulmonar;
- Pressão sistólica, diastólica inicial e diastólica final dos ventrículos direito e esquerdo;
- Pressão média em átrio direito e esquerdo;

- Pressão sistólica, diastólica e média em aorta.

Utilizamos o método de Fick para cálculo do débito cardíaco. Através destes parâmetros calculamos os índices de resistência vascular pulmonar e sistêmica e o índice de trabalho de ambos os ventrículos, conforme detalhado abaixo:

- QS (Débito cardíaco ventricular esquerdo):

$$- 135 \times SC / 13,6 \times Hb (\text{Sat. O}_2 \text{ aorta} - \text{Sat. O}_2 \text{ VCS}) = VR (4-7) \text{ L/ min.}$$

- QP (Débito cardíaco ventricular direito):

$$- 135 \times SC / 13,6 \times Hb (\text{Sat. O}_2 \text{ aorta} - \text{Sat O}_2 \text{ AP}) = VR (4-7) \text{ L/ min.}$$

- IC (Índice cardíaco):

$$- DC / SC = VR (2,8-4,2) \text{ L/ min/ m}^2$$

- RVS (Resistência vascular sistêmica):

$$- PMAo - PMAD \times 80 / DC = VR (770-1500) \text{ Dinas/seg/cm}^{-5}$$

- IRVS (Índice de resistência vascular sistêmica):

$$- RVS / SC = VR (440-820) \text{ Dynas/seg/cm}^{-5}/\text{m}^2$$

- RVP (Resistência vascular pulmonar);

$$- PMAP - PMCP \times 80 / DC = VR (150-250) \text{ Dynas/seg/cm}^{-5}/\text{m}^2$$

- IRVP (Índice de resistência vascular pulmonar):

$$- RVP / SC = VR (100-200) \text{ Dynas/seg/cm}^{-5}/\text{m}^2$$

- ITVE (Índice de trabalho do ventrículo esquerdo):

$$- 1,36 (PMAo - PD2VE) \times VSi / 100 = VR (40-65) \text{ gm/m}^2$$

- ITVD (Índice de trabalho do ventrículo direito):

$$- 1,36 (PMAP - PD2VD) \times VSi / 100 = VR (8-12) \text{ gm/m}^2$$

\* DC= Débito cardíaco; SC= superfície corpórea; Hb= hemoglobina sérica; Sat. O<sub>2</sub>= saturação de oxigênio; VCS= veia cava superior; AP= artéria pulmonar; PMAo= pressão média em aorta; PMAD= pressão média atrial direita; PMAP= Pressão média em artéria pulmonar; PMCP= pressão média capilar pulmonar; PD2VE= Pressão diastólica final do ventrículo esquerdo; PD2VD= Pressão diastólica final do ventrículo direito; VR= valor de referência.

Após 24 horas de realização do procedimento foi colhido uma amostra de sangue venoso em veia periférica (5 ml) para dosagem sérica de BNP e realizado novo ecocardiograma transtorácico para confirmação da efetividade do procedimento, afastar possíveis complicações e avaliação da função sistólica de ambos os ventrículos.

### **4.3 Análise Estatística**

Foram analisadas as variáveis qualitativas pela estatística descritiva, sendo elaboradas as distribuições de frequência, e calculadas as médias e desvios padrões das variáveis contínuas ou mediana e intervalo interquartilico, conforme apropriado. A escolha do teste estatístico a ser empregado (paramétrico ou não paramétrico) na avaliação das variáveis, ocorreu após análise de distribuição normal das variáveis pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk*.

Para estimar a variação dos parâmetros hemodinâmicos e do BNP antes e após a realização da valvuloplastia mitral percutânea, empregou-se o teste de *t de student* pareado ou de Wilcoxon para dados pareados, conforme apropriado.

Empregou-se a análise de regressão linear múltipla para analisar as variáveis que se correlacionaram com o delta BNP (distribuição normal). Em todos os testes, utilizou-se a probabilidade de significância (p) menor que 0,05 como necessário para rejeição da hipótese nula. Utilizou-se o software SPSS versão 17.0 (Statistical Package for Social Sciences).

### **4.4-Normalização bibliográfica**

Foram adotadas as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT/2007) na elaboração do texto, quadros, figuras, tabelas e nas referências bibliográficas.

#### **4.5-Considerações éticas**

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais em 31/08/2008 (anexo).

Neste estudo foram respeitadas as recomendações atuais da Organização Mundial de Saúde, Declaração de Helsinque de 1975 e as resoluções do Conselho Nacional de Saúde, em especial a Resolução 196/96 sobre Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, com objetivo de resguardar os direitos e bem estar dos indivíduos envolvidos.

Todos os pacientes manifestaram o desejo de participar do estudo voluntariamente, o que foi documentado no Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo).

Os pacientes, algumas vezes acompanhados de seus familiares, também foram esclarecidos quanto aos potenciais riscos decorrentes dos procedimentos propostos. Foram detalhadas as possíveis complicações e riscos do procedimento. Foi explicado que os únicos procedimentos que seriam realizados além daqueles já padronizados para realização da valvuloplastia mitral percutânea, seriam a colheita de uma amostra de 5 ml de sangue venoso através de um cateter utilizado durante o procedimento, sem necessidade de uma punção venosa. No outro dia após o procedimento (24 horas) seria colhida nova amostra de mais 5 ml de sangue através de punção venosa periférica para nova dosagem do BNP. Foi esclarecido os possíveis riscos, incluindo pequeno desconforto, sangramentos ou hematomas no local da punção e muito raramente uma infecção, uma vez que esta colheita seria realizada por profissionais qualificados. Foram também informados que todos estes procedimentos, inclusive a própria valvuloplastia mitral percutânea, seriam realizados por profissionais adequadamente qualificados, com experiência, cientes e envolvidos no projeto, e pertencentes ao corpo clínico da instituição. Enfatizamos também o comprometimento na confidencialidade dos dados.

Após assinatura do termo de consentimento, os pacientes foram encaminhados ao serviço de hemodinâmica e cardiologia intervencionista do Hospital das Clínicas da UFMG para realização do procedimento.

## **5- RESULTADOS**

Foram selecionados 19 pacientes que preencheram os critérios de seleção acima definidos.

### **5.1- Características da população estudada**

#### **5.1.1- Dados clínicos e demográficos**

Houve predomínio absoluto do sexo feminino (95% dos pacientes). As características clínicas e demográficas da população estudada estão dispostas na Tabela 1. Os pacientes eram jovens com idade média de 39 anos.

A maioria dos pacientes selecionados era sintomática. Apenas um paciente (5,3%) estava em classe funcional I da NYHA I, 11 pacientes (57,9%) encontrava-se em classe funcional II, 6 pacientes (31,6%) em classe funcional III, e um paciente (5,3%) em classe funcional IV. Nenhum dos pacientes selecionados apresentava sinais clínicos de insuficiência ventricular direita à avaliação pré-valvuloplastia. Apenas 6 pacientes (31,6%) apresentavam sopro sistólico regurgitativo mitral de leve intensidade ao exame clínico. Nos demais, este sopro não foi auscultado.

TABELA 1

Características clínicas e demográficas dos 19 pacientes com estenose mitral reumática avaliados no período de dezembro de 2008 a novembro de 2009

<i>Variável</i>	<i>Valores</i>
Idade (anos)	38,8 ± 9,8
Frequência cardíaca (bpm)	75,2 ± 8,2
Pressão arterial sistólica (mmHg)	121,3 ± 12,8
Pressão arterial diastólica (mmHg)	77,9 ± 9,6
Superfície corporal (m <sup>2</sup> )	1,7 (1,6-1,8)

Dados expressos pela média ± desvio padrão ou mediana e intervalo interquartílico.

A maioria dos pacientes estava em uso de algum medicamento, com predomínio de diuréticos (63,2%). Apenas dois pacientes (12,5%) não usavam medicamentos quando foram selecionados para o estudo. A relação dos medicamentos usados está disposta na Tabela 2.

TABELA 2

Distribuição dos medicamentos utilizados pelos 19 pacientes com estenose mitral reumática no período de dezembro de 2008 a novembro de 2009

<i>Variável</i>	<i>n (%)</i>
<b>Medicamentos em uso</b>	
Diurético de alça ou tiazídico	11 (68,8)
Betabloqueador	10 (62,5)
IECA ou BRA	5 (31,3)
Digital	1 (6,3)
Anticoagulante	3 (18,8)
Bloqueador de canal de cálcio	3 (18,8)

Dados expressos pela proporção. IECA= inibidor de enzima conversora; BRA= bloqueador dos receptores de angiotensina II.

### **5.1.2-Dados eletrocardiográficos**

Dos 19 pacientes inicialmente selecionados, todos estavam em ritmo sinusal. Também todos eles apresentavam sinais eletrocardiográficos de sobrecarga atrial esquerda. Nenhum apresentava sobrecarga ventricular direita ou esquerda, do ponto de vista eletrocardiográfico. Não havia também pacientes apresentando distúrbios da condução átrio-ventricular, e apenas um paciente apresentava distúrbio de condução do ramo direito de primeiro grau. Nenhum outro distúrbio de condução intra-ventricular do estímulo foi detectada. Também não foi detectada ao eletrocardiograma de superfície nenhuma outra anormalidade.

### **5.1.3-Dados da radiografia de tórax em projeções pósterio-anterior e perfil esquerdo**

Ao estudo radiológico do tórax nestas projeções, 2 pacientes apresentavam aumento do índice cardio-torácico à radiografia de tórax em projeção pósterio-anterior. Ambos apresentavam sinais compatíveis com crescimento do ventrículo direito. Todos os pacientes apresentavam sinais de crescimento do átrio esquerdo, manifesto por presença do quarto arco ou imagem do duplo contorno em projeção pósterio-anterior. Quatro pacientes apresentavam sinais de dilatação do ventrículo direito na projeção em perfil esquerdo. Dois pacientes apresentavam sinais radiológicos de dilatação atrial direita em projeção pósterio-anterior. Nenhum paciente apresentou sinais de crescimento ventricular esquerdo. Onze dos 19 pacientes estudados apresentavam sinais radiológicos de redistribuição do fluxo sanguíneo pulmonar, compatível com congestão pulmonar. Nenhum outro achado radiológico significativo foi observado.

### **5.1.4-Dados ecocardiográficos anteriores a VMP**

Todos os pacientes apresentavam estenose mitral grave com área valvar média de  $1 \text{ cm}^2$  e gradiente valvar médio de 13 mm Hg. O átrio esquerdo apresentava-se dilatado em grau importante com média de 53 mm. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo estava normal ( média de 68%). Todos os pacientes apresentavam anatomia valvar mitral favorável à realização da valvuloplastia percutânea com média do score de Wilkins de 8. A pressão sistólica em artéria pulmonar, medida ao ecocardiograma pré-procedimento em 15 dos 19 pacientes (79%), estava elevada com mediana de 51 mm Hg. Nenhum paciente apresentava disfunção sistólica ventricular direita ao ecocardiograma.

TABELA 3

Variáveis ecocardiográficas presentes antes da valvuloplastia mitral percutânea nos 19 pacientes com estenose mitral reumática no período de dezembro de 2008 a novembro de 2009

<i>Variável</i>	<i>Valor</i>
Átrio esquerdo (mm)	52,7 ± 5,1
Área valvar mitral (PHT) (cm <sup>2</sup> )	1,02 ± 0,2
Gradiente médio (mmHg)	12,9 (8,8/15,3)
Diâmetro sistólico final (mm)	30,6 ± 5,0
Diâmetro diastólico final (mm)	49,1 ± 5,4
Pressão sistólica na artéria pulmonar (mmHg)	51 (45/56)

PHT= *Pressure Half-time*. Dados expressos pela média ± desvio padrão ou mediana e intervalo interquartilico.

### 5.1.5-Dados hemodinâmicos invasivos anteriores a valvuloplastia mitral percutânea

Os dados hemodinâmicos anteriores a valvuloplastia mitral percutânea estão dispostos na Tabela 4. Nota-se que a pressão capilar pulmonar e a pressão sistólica na artéria pulmonar estão elevadas, sendo que 31,6% dos pacientes apresentavam hiperresistência vascular pulmonar. A pressão diastólica final do ventrículo esquerdo estava normal.

Observa-se que os parâmetros hemodinâmicos ecocardiográficos e ao cateterismo cardíaco são aproximadamente similares. Pode-se assim constatar que os pacientes selecionados eram portadores de estenose mitral grave com hipertensão arterial pulmonar associada, preenchendo critérios para abordagem intervencionista da patologia.

TABELA 4

Variáveis hemodinâmicas antes da valvuloplastia mitral percutânea nos 19 pacientes com estenose mitral reumática no período de dezembro de 2008 a novembro de 2009.

<i>Variáveis hemodinâmicas (mmHg)</i>	<i>média (± DP)</i>
Pressão média capilar pulmonar	24,7 ± 8,3
Pressão sistólica artéria pulmonar	59,3 ± 28,7
Pressão média artéria pulmonar	39,1 ± 19,6
Pressão média átrio direito	6,8 ± 3,5
Pressão média aorta	93,3 ± 12,6
Pressão diastólica final ventrículo esquerdo	8,9 ± 3,5
Gradiente transvalvar mitral	15,8 ± 7,5

\* Dados expressos pela média ± desvio padrão

Após seleção inicial, foram excluídos quatro pacientes. O primeiro paciente apresentou disfunção sistólica importante do ventrículo esquerdo à ventriculografia realizada antes da valvuloplastia mitral percutânea, apesar do ecocardiograma anterior ao procedimento revelar fração de ejeção = 52%. Este paciente evoluiu com endocardite infecciosa aguda e morreu na segunda semana após procedimento com quadro grave de sepsis por estafilococos. O segundo paciente desenvolveu tamponamento cardíaco após punção do septo interatrial e antes de realizar a valvuloplastia. O procedimento foi suspenso e a drenagem cirúrgica do tamponamento cardíaco foi realizada em caráter de urgência, com sucesso. O terceiro paciente complicou-se com desenvolvimento de regurgitação mitral importante imediatamente após a valvuloplastia mitral percutânea, tendo sido submetido à correção cirúrgica. Durante a cirurgia, foi constatado ruptura do folheto anterior da valva mitral e realizada troca valvar, com sucesso. O quarto paciente, durante o procedimento, logo após a punção do septo interatrial desenvolveu fibrilação atrial com resposta ventricular elevada. Foi excluído do estudo pela interferência da arritmia nos cálculos dos parâmetros hemodinâmicos e do BNP, apesar de ter sido submetido ao procedimento com sucesso. Restaram, portanto, 15 pacientes que completaram o protocolo do estudo.

As variações dos parâmetros ecocardiográficos e hemodinâmicos com o procedimento estão mostradas na Tabela 5. Após a valvuloplastia mitral percutânea, observou-se aumento significativo da área valvar mitral com expressiva redução dos gradientes transvalvares. O diâmetro do átrio esquerdo também apresentou redução significativa 24 horas após o procedimento (51 mm para 47 mm,  $p=0,012$ ). Os diâmetros do ventrículo esquerdo e a fração de ejeção não sofreram influência imediata da valvuloplastia.

Em relação aos parâmetros hemodinâmicos medidos invasivamente, houve redução significativa do gradiente transvalvar mitral e das pressões pulmonares, com evidente aumento do débito cardíaco ( $4,5\pm 0,9$  L/ minuto antes da valvuloplastia para  $5,4\pm 1,1$  L/ minuto após o procedimento,  $p<0,034$ ). O índice de resistência vascular sistêmica apresentou redução significativa com a abertura valvar, enquanto o índice resistência vascular pulmonar também se reduziu, mas não alcançando significância estatística, embora tenha havido diminuição significativa das pressões arteriais pulmonares. Isto pode ser justificado pelo fato do cálculo da resistência vascular pulmonar ser diretamente proporcional à pressão arterial pulmonar média e à pressão média capilar pulmonar, e ambas reduziram-se significativamente. Também, a resistência vascular pulmonar é inversamente proporcional ao débito cardíaco e este também aumentou. O índice de trabalho do ventrículo direito apresentou tendência em se reduzir com a

valvuloplastia. Da mesma forma, os níveis de BNP caíram de 70,7 pg/ml para 52,6 pg/ml, mas sem alcançar significância estatística.

TABELA 5

Comparação entre as variáveis ecocardiográficas e hemodinâmicas antes e imediatamente após a valvuloplastia mitral percutânea nos 15 pacientes estudados

<i>Variáveis</i>	<i>Pré</i>	<i>Pós</i>	<i>Valor P</i>
<b>Variáveis ao ecocardiograma</b>			
Diâmetro do átrio esquerdo (mm)	51,1 ± 2,3	47,1 ± 2,2	0,012
Aorta (mm)	30,0 ± 4,5	29,0 ± 3,9	0,667
VED (mm)	47,3 ± 4,0	47,1 ± 5,3	0,959
VES (mm)	29,1 ± 4,1	29,7 ± 5,0	0,811
Fração de ejeção (%)	69,0 ± 5,5	66,9 ± 5,9	0,178
Área valvar * (cm <sup>2</sup> )	1,0 ± 0,1	1,6 ± 0,2	<0,001
Gradiente médio transvalvar (mmHg)	14,4 ± 6,0	7,1 ± 2,0	0,003
<b>Variáveis hemodinâmicas</b>			
Gradiente transvalvar (mmHg)	14,0 ± 6,0	3,8 ± 3,3	<0,001
PSAP (mmHg)	52,7 ± 22,8	42,7 ± 13,0	0,032
PDAP (mmHg)	23,8 ± 12,5	17,3 ± 7,2	0,018
PMAP (mmHg)	35,4 ± 17,1	28,2 ± 9,6	0,038
PD <sub>2</sub> VD (mmHg)	6,4 ± 3,5	5,3 ± 2,5	0,132
Índice resistência pulmonar (dynas/seg/cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup> )	195,3 ± 183,9	143,2 ± 91,8	0,153
Índice de resistência sistêmica (dynas/seg/cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup> )	952,4 ± 329,9	730,2 ± 188,5	0,036
Débito cardíaco (L/min)	4,5 ± 0,9	5,4 ± 1,1	0,034

Índice cardíaco (L/min/m <sup>2</sup> )	2,5 (2,2/2,9)	3,2 (2,6/3,3)	0,031
Pressão capilar pulmonar (mmHg)	23,2 ± 7,7	14,0 ± 3,7	0,001
Índice de trabalho do VE (gm/m <sup>2</sup> )	34,6 (31,6/45,1)	39,0 (34,8/48,5)	0,859
Índice de trabalho do VD (gm/m <sup>2</sup> )	13,8 (7,4/21,6)	10,1 (6,0/24,5)	0,084
BNP † (pg/ml)	70,6 (41/213)	52,6 (33/111)	0,087

PDAP = Pressão diastólica arterial pulmonar; PD<sub>2</sub>VD= Pressão distólica final do ventrículo direito; PMAP = Pressão média arterial pulmonar; PSAP = Pressão sistólica arterial pulmonar; VD = Ventrículo direito; VE = Ventrículo esquerdo; VED= Ventrículo esquerdo em diástole; VES= Ventrículo esquerdo em sístole

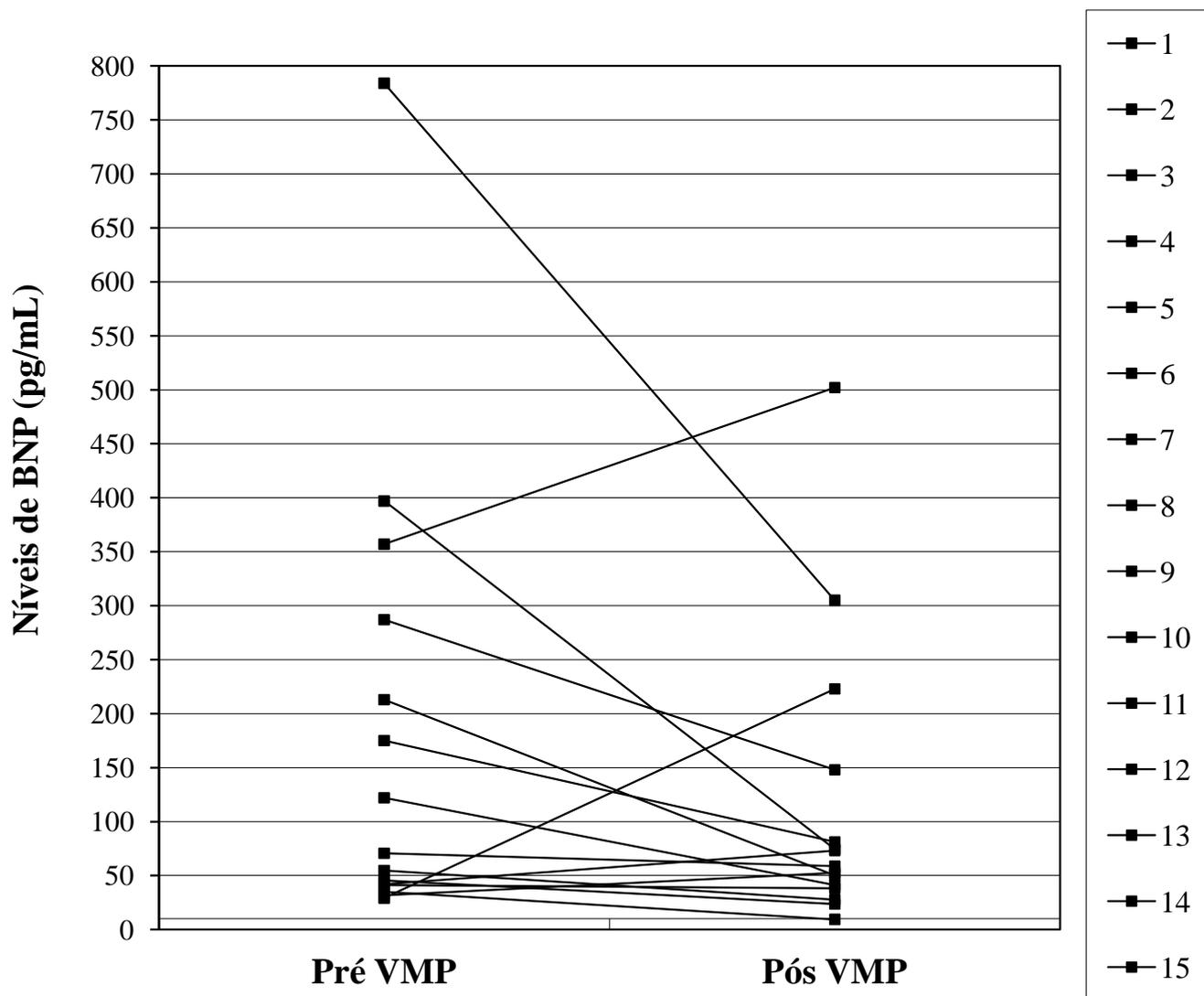
\* = área valvar mitral estimada pelo PHT

† = teste de Wilcoxon para dados pareados – dosado 24 horas após o procedimento.

## 5.2-Parâmetros associados à variação dos níveis séricos de BNP antes e 24 horas após a valvuloplastia mitral percutânea

A maioria dos pacientes apresentou redução dos níveis de BNP 24 horas após a valvuloplastia mitral percutânea. A classe funcional associou-se à queda dos níveis de BNP. Os pacientes em classe funcional III e IV da NYHA apresentaram redução média dos valores de BNP de 214 pg/ml em relação aos pacientes menos sintomáticos, em classe funcional II (p=0,015). Apenas três pacientes elevaram os níveis de BNP após a valvuloplastia e estavam em classe funcional II. Figura 3.

FIGURA 3



Níveis de BNP antes e 24 horas após VMP

Considerando-se a variação dos níveis de BNP (delta BNP) como variável dependente, observou-se correlação estatisticamente significativa com as seguintes variáveis, dispostas na Tabela 6.

TABELA 6

Análise univariada da correlação entre o delta do BNP e parâmetros hemodinâmicos com a valvuloplastia percutânea nos 15 pacientes

<i>Variáveis medidas antes do procedimento</i>	<i>r</i>	<i>Valor p</i>
Índice de resistência vascular pulmonar (dynas/seg/cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup> )	0,78	0,002
Índice de resistência vascular sistêmica (dynas/seg/cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup> )	0,81	0,001
Índice de trabalho do ventrículo direito (gm/m <sup>2</sup> )	0,53	0,048
Pressão capilar pulmonar (mmHg)	0,48	0,066
Pressão sistólica na artéria pulmonar (mmHg)	0,74	0,005
Pressão média na artéria pulmonar (mmHg)	0,72	0,006
Gradiente transvalvar (mmHg)	0,45	0,084
<b>Delta das variáveis</b>		
Índice de resistência vascular pulmonar (dynas/seg/cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup> )	0,65	0,015
Índice de resistência vascular sistêmica (dynas/seg/cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup> )	0,76	0,003
Pressão capilar pulmonar (mmHg)	0,58	0,031
Índice cardíaco (L/min/m <sup>2</sup> )	0,42	0,099
Pressão sistólica na artéria pulmonar (mmHg)	0,57	0,035
Pressão média na artéria pulmonar (mmHg)	0,57	0,035
Pressão diastólica na artéria pulmonar (mmHg)	0,59	0,029
Gradiente transvalvar (mmHg)	0,47	0,072
Pressão média na aorta (mmHg)	0,79	0,002

Todas as variáveis que apresentaram associação com o delta BNP com nível de significância menor que 0,10 (valor  $p < 0,10$ ), entraram no modelo multivariado, após avaliação da correlação entre elas. Se uma variável apresentasse boa correlação com a outra, com um  $r$  superior a 0,6, optou-se por colocar no modelo final a variável mais importante clinicamente. Assim, o delta BNP foi a variável resposta. Foi testada normalidade pelos testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk, não se rejeitando a hipótese de normalidade (valor  $p > 0,05$ ).

A variação dos parâmetros hemodinâmicos, principalmente o delta da pressão sistólica na artéria pulmonar, da pressão capilar pulmonar e dos gradientes transvalvares foram analisadas em relação à influência sobre a redução dos níveis do BNP.

Na análise multivariada, o índice de resistência vascular sistêmica e o índice de trabalho do ventrículo direito medidos antes do procedimento permaneceram no modelo final como preditoras independentes da variação do BNP.

A Tabela 7 apresenta as estimativas dos coeficientes do modelo e mostra que estes são significantes (valor  $p < 0,05$ ).

TABELA 7

Análise multivariada dos fatores determinantes do delta do BNP (variável resposta). Sumário do modelo final

Coeficientes	Estimativas dos coeficientes Betas	Valor t	Valor p	IC* de 95% para os coeficientes betas	
				Limite Inferior	Limite Superior
IRVS	0,396	4,620	0,002	0,199	0,594
IT-VD	6,805	2,466	0,039	0,441	13,169

\*: Intervalo de Confiança

IRVS= Índice de resistência vascular sistêmica antes da valvuloplastia; dynas/seg/cm<sup>5</sup>/m<sup>2</sup>

IT-VD = Índice de trabalho do ventrículo direito antes da valvuloplastia, gm/m<sup>2</sup>

O coeficiente de determinação (R<sup>2</sup>) foi de 0,80, ou seja, 80% da variação do BNP pode ser explicada pelo modelo proposto. A normalidade dos resíduos foi testada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e pelo teste de Shapiro-Wilk, e em ambos, não se rejeitou a hipótese de normalidade. Para testar a independência dos resíduos foi utilizado o teste de Durbin-Watson, e não se rejeitou a hipótese de independência dos resíduos. Para testar a homogeneidade de variâncias dos resíduos foi utilizado o teste de Levene, e não se rejeitou a homogeneidade de variâncias dos resíduos.

Modelo de regressão linear múltipla: Delta BNP = - 408,35 +0,39 (IRVS) + 6,8 (IT-VD)

## 6- DISCUSSÃO

O presente estudo revelou redução dos níveis séricos do BNP na maioria dos pacientes portadores de estenose mitral submetidos à valvuloplastia mitral percutânea. A redução do BNP associou-se às seguintes variáveis, medidas antes do procedimento: classe funcional, níveis séricos de BNP, índice de resistência vascular sistêmica e pulmonar, índice de trabalho do ventrículo direito, pressões sistólica e média em artéria pulmonar, pressão média capilar pulmonar e gradiente transvalvar mitral. Além disso, o delta da resistência vascular sistêmica e pulmonar, das pressões arteriais pulmonares e capilar pulmonar, do gradiente tranvalvar mitral e da pressão média da aorta também se associaram ao delta do BNP. Na análise multivariada, o índice de resistência vascular sistêmica e o índice de trabalho do ventrículo direito, medidos antes do procedimento, permaneceram como preditores independentes do delta do BNP.

A redução dos níveis séricos do BNP no presente estudo, embora não significativa, está de acordo com dados publicados anteriormente (Shang YP *et al.*, 2005; Mehmet S *et al.*, 2007; Pande *et al.*, 2009). De fato, na estenose mitral, as elevações do BNP usualmente não são tão intensas quanto às encontradas em casos de insuficiência cardíaca com disfunção ventricular esquerda (A. Maizel *et al.*, 2008). Os níveis séricos do BNP estão na chamada “zona cinzenta” (entre 100 e 400 pg/ml), usualmente abaixo destes níveis. Em nosso estudo, a mediana do BNP antes do procedimento foi de 70,6 (41/213) pg/ml, podendo-se justificar o fato de não ter havido uma redução expressiva após procedimento.

A classe funcional da NYHA foi um fator associado à redução do BNP. Dos três pacientes que não apresentaram redução deste peptídeo, todos eles eram pouco sintomáticos (classe funcional II), sendo que dos 12 pacientes que apresentaram redução do peptídeo, seis estavam em classe funcional III ou IV e os demais em classe funcional II. Pode-se constatar também que os pacientes que não apresentaram redução do BNP apresentaram sinais de estenose mitral menos grave, com pressão sistólica de artéria pulmonar mais baixa (45 vs 50 mm Hg). Outro fato importante é que o índice de trabalho ventricular direito apresentou-se mais baixo nos pacientes onde não ocorreu redução do peptídeo (11 vs 15 gm/m<sup>2</sup>). Devido ao pequeno número de pacientes que não apresentaram diminuição do BNP com a valvuloplastia mitral em nosso estudo, não houve diferença com significância estatística entre essas variáveis. Contudo, isto revela que os pacientes com estenose mitral mais grave apresentaram maior tendência à redução do BNP com a valvuloplastia mitral percutânea, não por serem mais sintomáticos, mas possivelmente, por apresentarem alterações mais importantes sobre a circulação arterial pulmonar e ventrículo direito, com níveis mais elevados de BNP.

Dados anteriores mostram que ocorre diminuição imediata da pressão arterial pulmonar após a desobstrução da valva mitral (Otto CM. *et al.*, 1993) e que esta diminuição correlaciona-se bem com o aumento do volume diastólico final e do volume ejetivo do ventrículo esquerdo.

O estudo de Pande *et al.*, 2009, que avaliou o efeito da troca valvar mitral sobre a dosagem sérica do BNP, mostrou que também neste procedimento houve redução significativa dos níveis séricos deste peptídeo após a substituição da valva mitral. Esta redução foi atribuída à diminuição das pressões arteriais pulmonares e a consequente melhora da função do ventrículo direito. O estudo de Shang *et al.*, 2005, também mostrou redução significativa dos níveis séricos de BNP, desta vez em pacientes submetidos à valvuloplastia mitral percutânea, porém apenas naqueles que se encontravam em ritmo sinusal, relacionando esta redução à diminuição na pressão média capilar pulmonar e na pressão arterial pulmonar. Também foi notado aumento do volume diastólico final do ventrículo esquerdo e do volume ejetivo, sem elevação significativa da pressão diastólica final deste. Estudos prévios também demonstraram que condições clínicas que produzem sobrecarga de volume ou pressão sobre o ventrículo direito podem também produzir elevação dos níveis séricos de BNP (Nagaya N. *et al.*, 1998; Tulevski. II *et al.*, 2001).

O estudo de Selcuk MT. *et al.*, 2007, que avaliou o efeito da valvuloplastia mitral percutânea sobre os níveis séricos de NT-proBNP, mostrou também redução significativa deste peptídeo com o procedimento, sendo as únicas variáveis pré-procedimento que relacionaram-se com esta redução o nível de pressão sistólica em artéria pulmonar e a Classe Funcional pré-operatória. Porém, em análise multivariada, a única variável que se relacionou independentemente com os níveis de log NT-proBNP foi a pressão sistólica em artéria pulmonar.

A valvuloplastia mitral percutânea causa redução imediata da pressão capilar pulmonar e consequentemente do gradiente transvalvar mitral. Como a hipertensão arterial pulmonar deve-se muito a transmissão retrógrada da hipertensão venocapilar pulmonar presente nesta patologia, como também de componente vasoativo, ocorre com isto uma queda das pressões arteriais pulmonares. Nosso estudo encontrou uma relação linear entre a redução dos níveis séricos de BNP com os níveis pré-procedimento da pressão média capilar pulmonar, do gradiente transvalvar mitral, do índice de resistência vascular pulmonar e do índice de trabalho do ventrículo direito. Todas estas variáveis estão seguramente relacionadas à gravidade da estenose mitral. A elevação nos níveis de BNP anteriores ao procedimento deve-se, provavelmente, a sobrecarga pressórica do ventrículo direito secundária à hipertensão pulmonar. A fonte principal de síntese e liberação deste peptídeo nestes pacientes seria provavelmente o ventrículo direito.

O índice de trabalho do ventrículo direito, uma variável não avaliada até então nestes estudos, também mostrou correlação positiva com a redução dos níveis de BNP. Este índice é medido subtraindo-se a pressão diastólica final do ventrículo direito da pressão arterial pulmonar média, multiplicando-se este resultado pelo seu índice do volume ejetivo, não levando em consideração a resistência arteriolar pulmonar nem a frequência cardíaca, e indexando-o à superfície corporal. O índice de trabalho ventricular direto é muito utilizado na condução de pacientes com instabilidade hemodinâmica em unidades de terapia intensiva. No presente estudo, este índice foi utilizado para avaliação da função de ambos os ventrículos, julgando que este reflete exclusivamente a função sistólica ventricular, não sofrendo interferências diretas das condições de pré ou pós-carga nem da frequência cardíaca. Quanto mais elevado este índice estava antes do procedimento, maior foi a redução do BNP, concluindo-se que provavelmente este peptídeo seja produzido principalmente pelo ventrículo direito e não pelo átrio esquerdo em pacientes com estenose mitral. Entretanto, como a variação do BNP relacionou-se também a pressão média capilar pulmonar medida antes do procedimento, não se pode excluir que pelo menos parte da concentração aumentada deste peptídeo nos nossos pacientes tenha sido produzida pelo átrio esquerdo. De fato, o BNP não é produzido exclusivamente pelos ventrículos e em situação onde exista sobrecarga e estiramento atrial esquerdo, esta câmara poderia também produzi-lo, como é o caso da estenose mitral reumática.

Os pacientes que apresentaram redução do BNP apresentavam também níveis mais elevados deste peptídeo antes do procedimento ( $205,0 \pm 237,5$  vs  $34,3 \pm 6,8$  pg/ml,  $p=0,028$ ). Pode-se assim inferir que possivelmente os pacientes com estenose mitral mais grave tinham níveis mais elevados de BNP e conseqüentemente, apresentaram diminuição mais acentuada com a redução das pressões pulmonares e dos gradientes transvalvares ocasionada pela valvuloplastia mitral.

O índice de resistência vascular sistêmica apresentou redução significativa após a valvuloplastia mitral percutânea, correlacionando-se fortemente com o delta do BNP. Pode-se explicar esta relação devido ao fato deste índice estar relacionado inversamente com o índice cardíaco que se encontra reduzido em nossos pacientes. É frequente ocorrer redução do índice cardíaco na estenose mitral, que se relaciona não só pela presença da barreira mitral, mas também pelo desenvolvimento da barreira pulmonar (hiperresistência arteriolar pulmonar) presente em muitos pacientes, o que produz diminuição do volume diastólico final e do volume ejetivo do VE. Esses achados também foram descritos em estudos anteriores (Hugenholtz PG. *et al.*, 1962; Kasalicky J *et al.*, 1968), justificando o fato de quanto mais grave a estenose mitral, maior o índice de resistência vascular sistêmica. No nosso estudo, com a valvuloplastia mitral percutânea, ocorreu redução da pressão média da aorta e aumento significativo do

índice cardíaco, fatos que produziram a redução significativa encontrada no índice de resistência vascular sistêmica.

Finalizando, vários parâmetros hemodinâmicos encontram-se correlacionados na estenose mitral, com influência na variação dos níveis séricos do BNP após valvuloplastia mitral percutânea. Entretanto, na análise multivariada, as únicas variáveis que se correlacionaram de forma independente ao delta do BNP foram o índice de resistência vascular sistêmica e o índice de trabalho do ventrículo direito. A melhora principalmente do desempenho ventricular direito devido à queda das pressões pulmonares, levou ao aumento do débito cardíaco e conseqüente queda do índice de resistência vascular sistêmica.

Assim, nosso estudo mostrou que a dosagem sérica do BNP antes e 24 horas após a valvuloplastia mitral percutânea pôde mostrar que a sua redução denotou não só sucesso do procedimento como melhora do perfil hemodinâmico.

## **7- CONCLUSÕES**

**7.1-** O índice de trabalho do ventrículo direito e o índice de resistência vascular sistêmica anteriores ao procedimento foram os principais parâmetros hemodinâmicos que determinaram a variação dos níveis sérios do BNP com a valvuloplastia mitral percutânea.

**7.2-** A dosagem sérica do BNP antes e 24 horas após a valvuloplastia mitral percutânea foi útil em determinar a melhora no perfil hemodinâmico, principalmente devido a melhora no desempenho ventricular direito e conseqüentemente do débito cardíaco.

**7.3-** A redução do BNP após 24 horas pode representar um marcador não invasivo da redução das pressões pulmonares após abertura valvar mitral.

**7.4-** O índice de trabalho do ventrículo direito correlacionou-se, de forma independente, com as variações dos níveis de BNP após a valvuloplastia mitral percutânea. Pode-se, assim, inferir que os níveis elevados do BNP presentes na estenose mitral seriam, pelo menos em sua maior parte, produzidos pelo ventrículo direito.

**7.5-** A prevalência de complicações maiores, como morte relacionada ao procedimento, tamponamento cardíaco e insuficiência mitral aguda foi de 16%.

## **8- LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

Apesar de informações importantes concluídas deste estudo, o mesmo apresenta limitações. O número de pacientes que elevaram os níveis séricos do BNP foi pequeno para se definir um valor de corte e considerar falha do procedimento. Por outro lado, a maioria dos pacientes apresentou redução na concentração sérica do BNP após a valvuloplastia, número suficiente para se avaliar os principais determinantes da sua redução.

Os ecocardiogramas foram feitos por vários examinadores diferentes antes do procedimento, podendo-se inferir uma alta variabilidade das medidas, principalmente no escore de Wilkins. Os pacientes eram encaminhados ao serviço de hemodinâmica no dia do procedimento, dificultando realização do ecocardiograma no Hospital das Clínicas com um mesmo examinador.

Estudos futuros, com um maior número de pacientes, poderão confirmar nossos dados e melhor definir o papel dos níveis séricos de BNP na estenose mitral reumática.

## **PERSPECTIVAS DE ESTUDOS FUTUROS**

Nosso grupo tem um projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG para um novo estudo, onde avaliaremos os efeitos da valvuloplastia mitral percutânea sobre os índices de trabalhos de ambos os ventrículos, com objetivo de avaliar o efeito imediato da valvuloplastia mitral percutânea sobre a função dos ventrículos esquerdo e direito. Achamos que pelo fato desses índices não levarem em consideração em sua análise direta, condições de pré e pós-carga e a frequência cardíaca, sejam índices mais fidedignos de análise da função sistólica ventricular.

Os pacientes serão contactados dias antes do procedimento, mesmo aqueles encaminhados diretamente para realização da valvuloplastia mitral percutânea. Isto permitirá a realização do ecocardiograma antes do procedimento em nosso serviço, com o mesmo observador.

Com a aquisição de um novo aparelho de ecocardiograma, mais moderno e com recursos para análise de novos parâmetros como Doppler tecidual, strain e imagens em 3 dimensões, iremos acrescentar novas variáveis ao estudo, com ênfase no efeito da valvuloplastia mitral percutânea sobre a função do ventrículo direito e esquerdo.

## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alfonso F, Macaya C, Hernandez R, Bañuelos C, Iñiguez A, Goicolea J *et al.* Percutaneous mitral valvuloplasty with severe pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 1993;72(3):325-330.
2. Arat N, Altay H, Korkmaz S, Ilkay E. The effect of baseline pulmonary artery pressure on right ventricular functions after mitral balloon valvuloplasty for rheumatic mitral stenosis: a tissue Doppler imaging study. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2008;36(4):223-30.
3. Arora R, Kalra GS, Murty GS, Trehan V, Jolly N, Mohan JC *et al.* Percutaneous transatrial mitral commissurotomy: immediate and intermediate results. *J Am Coll Cardiol* 1994;23(6):1327-1332.
4. Burger W, Brinkies C, Illerst S, Teupe C, Knessl GD, Schader R. Right ventricular function before and after percutaneous balloon mitral valvuloplasty. *Int J Cardiol.*1997;58(1):7-15.
5. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis.* 2005; 5(11):685-94.
6. Caroline O. *Valvular Heart Diseases* 2004;247-271.
7. Chen CR, Huang ZD, Lo ZX, Cheng TO. Comparison of single rubber nylon balloon and double polyethylene valvoplasty in 94 patients with rheumatic mitral stenosis. *Am Heart J* 1990; 119:102-11.
8. Cormier B, Vahanian A, Lung B, Porte JM, Dadez E, Lazarus A *et al.* Influence of percutaneous mitral commissurotomy on left atrial spontaneous contrast in mitral stenosis. *Am J Cardiol* 1993;71(10):842-847.
9. Gardner DG, Chen S, Glenn DJ, Grigsby CL. Molecular biology of the natriuretic peptid system implications of physiology and hypertension. *Hypertension* 2007;49;419-426.
10. Fawzy ME, Mimish L, Sivanandam V, Lingamanaicker J, Patel A, Khan B *et al.* Immediate and long-term effect of mitral balloon valvotomy on severe pulmonary hypertension in patients with mitral stenosis. *Am Heart J* 1996;131(1):89-93.

11. Feldman, T, Herrmann HC, Inoue K. Technique of percutaneous transvenous mitral commissurotomy using the Inoue balloon catheter. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994;29 (suppl):26-34.
12. Fonarow GC, Heywood JT, Heidenreich PA, Lopatin M, Yancy CW. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(19): 1943–50.
13. Gamra H, Zhang HP, Allen JW, Lou FY, Ruiz CE. Factors determining normalization of pulmonary vascular resistance following successful balloon mitral valvotomy. *Am J Cardiol* 1999;83(3):392-395.
14. Georgeson S, Panidis IP, Kleaveland JP, Heilbrunn S, Gonzales R. Effect of percutaneous balloon valvuloplasty on pulmonary hypertension in mitral stenosis. *Am Heart J* 1993;125(5):1374-79.
15. Reis G, Motta MS, Barbosa MM, Esteves WA, Souza SF, Bocchi EA. Dobutamine stress echocardiography for noninvasive assessment and risk stratification of patients with rheumatic mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(3):393-401.
16. Gorlin R, Gorlin SG. Hydraulic formula for calculation of the area of the stenotic mitral valve, other cardiac valves, and central circulatory shunts. *Am Heart J* 1951;41(1)1-29.
17. Razzolini R, Ramondo A, Isabella G, Cardaioli P, Campisi F, De Leo A *et al.* Acute changes in left ventricular function after percutaneous transluminal mitral valvuloplasty. *Heart Vessels*. 1996;11(2):86-91.
18. Hernandez R, Banuelos C, Alfonso F, Goicolea J, Fernández-Ortiz A, Escaned J *et al.* Long-term clinical and echocardiographic follow-up after percutaneous mitral valvuloplasty with the Inoue balloon. *Circulation* 1999;99 (12):1580-1586.
19. Hugenholtz PG, Ryan TJ, Stein SW, Belmann WH. The spectrum of pure mitral stenosis: hemodynamic studies in relation to clinical disability. *Am J Cardiol* 1962;10:773-784.
20. Inoue K, Owaki T, Nakamura T, Kitamura F, Miyamoto N. Clinical application of transvenous mitral commissurotomy by a new balloon catheter. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1984;87:394–402.

21. Inoue K. Percutaneous transvenous mitral commissurotomy using the Inoue balloon. *Eur Heart J* 1991;12(suppl):99-108.
22. Iskandrian AS, Hakki AH, Ren JF, Kotler MN, Mintz GS, Ross *et al.* Correlation among right right ventricular preload, afterload and ejection fraction in mitral valve disease:radionuclide, echocardiographic and hemodynamic evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1984;3(6):1403-1411.
23. Iung B, Garbarz E, Michaud P, Helou S, Farah B, Berdah P *et al.* Late results of percutaneous mitral commissurotomy in a series of 1024 patients. Analysis of late clinical deterioration: frequency, anatomic findings, and predictive factors. *Circulation* 1999;99(25):3272-78.
24. Abascal VM, Wilkins GR, Choong CY, Thomas JD, Palacios IF, Block PC *et al.* Echocardiographic evaluation of mitral valve structure and function in patients followed for at least 6 months after percutaneous balloon mitral valvuloplasty. *J Am Coll Cardiol* 1988;12(3):606-15.
25. Mayer IV, Ficher A, Jakob M, Mandinov L, Hug R, Vassalli G *et al.* Reversal of increased diastolic stiffness in mitral stenosis after successful balloon valvuloplasty. *J Heart Valve Dis.* 1999;8(1):47-56.
25. Januzzi Jr JL, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG *et al.* The N-terminal Pro- BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;95(8):948-54.
26. James KB, Troughton RW, Feldschuh J, Soltis D, Thomas D, F. Fouad-Tarazi F. Blood volume and brain natriuretic peptide in congestive heart failure: a pilot study. *Am Heart J* 2005;150:(5), 984-986.
27. Kaplan EL. Recent epidemiology of group A streptococcal infections in North America and abroad: an overview. *Pediatrics.* 1996; 97 (6 Pt. 2): 945-8.
28. Kasalicky J, Hurych J, Widimsky J, Dejdard R, Metys R, Stanek V. Left heart haemodynamics at rest and during exercise in patients with mitral stenosis. *Br Heart J* 1968;(30):188-195.
29. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998;135:825-32.

30. Maisel A, Hollander JE, Guss D, McCullough P, Nowak R, Green G *et al.* Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(6):1328–33.
31. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P *et al.* Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347(3):161–7.
32. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG *et al.* State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *European Journal of Heart Failure* 2008; (9):824–839.
32. McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE *et al.* B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure – an analysis from breathing not properly (BNP) multinational study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (3):571-9.
33. McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, Luchner A, Hildebrandt P, Dargie HJ. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. *Eur J Heart Fail* 2004;6(3):269–73.
34. Selcuk MT, Selcuk H, Maden O, Erbay AR, Temizhan A, Aksu T *et al.* The Effect of Percutaneous Balloon Mitral Valvuloplasty on N- Terminal- Pro B- Type Natriuretic Peptide Plasma Levels in Mitral Stenosis. *Int Heart J* 2007; 48(5): 579-590.
35. Ben Farhat M, Ayari M, Maatouk F, Betdout F, Gamra H, Jarra M, *et al.* Percutaneous Balloon Versus Surgical Closed and Open Mitral Commissurotomy Seven-Year Follow-up Results of a Randomized Trial. *Circulation* 1998;97(3):245-250.
36. Morrison DA, Lancaster L, Henry R, Goldman S. Right ventricular function at rest and during exercise in aortic and mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1985;5(1):21-28
37. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martin B, Schindler C, Buser P *et al.* Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004;350(7):647–54.
38. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y *et al.* Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans: evidence for an exquisite dual natriuretic peptide

- system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991;87(4):1402–12.
39. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S *et al.* Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(1): 202-8.
40. Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga S, Komatsu Y, Kishimoto I *et al.* Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an “emergency” cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest* 1995;96(3):1280–7.
41. Otto CM, Davis KB, Reid CL, Slater JN, Kronzon I, Kisslo KB. Relation between pulmonary artery pressure and mitral stenosis severity in patients undergoing balloon mitral commissurotomy. *Am J Cardiol* 1993;71(10):874-878.
42. Pamir G, Ertas F, Oral D, Gumus H, Omürlü K, Karaoguz R. Left ventricular filling and ejection fraction after successful percutaneous balloon mitral valvuloplasty. *Int J Cardiol* 1997;59(3):243-6.
43. Pande S, Agarwal SK, Dhir V, Chaudhary A, Kumar S, Agarwal V *et al.* Pulmonary arterial hypertension in rheumatic mitral stenosis: does it affect right ventricular function and outcome after mitral valve replacement? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;9(3):421-25.
44. Razzolini R, Ramondo A, Isabella G, Cardaioli P, Campisi F, De Leo A, Chioin R. Acute changes in left ventricular function after percutaneous transluminal mitral valvuloplasty. *Heart Vessels* 1996;11(2):86-91.
45. Remetz MS, Cleman MW, Cabin HS. Pulmonary and pleural complications of cardiac diseases. *Clin Chest Med* 1989;10(4):545-592.
46. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO expert consultation on rheumatic fever and rheumatic heart disease. World Health Organization. Geneva, 2001 Oct 29 - Nov 1. Geneva: WHO; 2004.
47. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO expert consultation on rheumatic fever and rheumatic heart disease. World Health Organization. Geneva: 2001.

48. Ribeiro PA, Fawzy ME, Arafat MA, Dunn B, Sriran R, Nercer E *et al.* Comparison of mitral valve area results of balloon mitral valvotomy using the Inoue and double balloon techniques. *Am J Cardiol* 1991; 68(6): 687-8.
49. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD *et al.* Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52(13):e1-142
50. Roberts WC, Perloff JK. Mitral valvular disease: a clinicopathologic survey of the conditions causing the mitral valve to function abnormally. *Ann Intern Med* 1972;77(6):939-975.
51. Rowe JC, Bland EF, Sprague HB, White PD. The course of mitral stenosis without surgery: ten- and twenty-year perspectives. *Ann Intern Med* 1960;52:741-749.
52. Rusted IE, Scheifley CH, Edwards JE. Studies of the mitral valve, II: certain anatomic features of the mitral valve and associated structures in mitral stenosis. *Circulation* 1956;14:398-406.
53. Shang YP, Lai L, Chen J, Zhang F, Wang X. Effects of percutaneous balloon mitral valvuloplasty on plasma B-type natriuretic peptide in rheumatic mitral stenosis with and without atrial fibrillation. *J Heart Valve Dis.* 2005;14(4):453-9.
54. Shawammenthal E., Vered Z, Agranat O, Kaplinsky E, Rabinowitz B, Feinberg MS. Impact of atrioventricular compliance on pulmonary artery pressure in mitral stenosis: an exercise echocardiographic study. *Circulation* 2000;102(19):2378-2384.
55. Stefanadis C., Dernellis J, Stratos C, Tsiamis E, Vlachopoulos C, Toutouzas K *et al.* Effects of balloon mitral valvuloplasty on left atrial function in mitral stenosis as assessed by pressure-area relation. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(1):159-168.
56. Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. Brain natriuretic peptide-32: N-terminal six amino acid extended form of brain natriuretic peptide identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;155 (2):726-32.
57. Terreri MT, Ferraz MB, Goldenberg J, Len C, Hilario MO. Resource utilization and cost of rheumatic fever. *J Rheumatol.* 2001; 28 (6): 1394-7.
58. Tomai F, Polisca P, Ghini AS, Gaspardone A, Versaci F, Furgeri A *et al.* Mechanisms and predictors of transient left ventricular dysfunction early after successful percutaneous balloon mitral valvuloplasty. *Ital Heart J.* 2004 Aug;5 (8):612-7.

59. Tulevski. II, Groenink M, van Der Wall EE, van Veldhuisen DJ, Boomsma F, Stoker J *et al.* Increased brain and atrial natriuretic peptides in patients with chronic right ventricular pressure overload: correlation between plasma neurohormones and right ventricular dysfunction. *Heart* 2001; 86: 27-30.
60. Umesan CV, Kapoor A, Sinha N, Kumar AS, Goel PK. Effect of inoue Balloon mitral valvotomy on severe pulmonary arterial hypertension in 315 patients with mitral stenosis: Immediate and long-term results. *J Heart Valve Dis* 2000;9(5):609-615.
61. Vahanian A, Michel PL, Cormier B, Ghanem G, Vitoux B, Maroni JP *et al.*: Immediate and mid-term results of percutaneous mitral commissurotomy. *Eur Heart J* 1991;12(suppl):84-89.
62. Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM, Block PC, Palacios IF. Percutaneous dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. *Br Heart J* 1988;60(4):299–308.
63. Wang A, Krasuski RA, Warner JJ, Pieper K, Kisslo KB, Bashore TM *et al.* Serial echocardiographic evaluation of restenosis after successful percutaneous mitral commissurotomy . *J Am Coll Cardiol* 2002;39(2):328-334.
64. Wood P. An appreciation of mitral stenosis. I. clinical features *Br Med J* 1954;1(4870):1051-1063.
65. Yamamoto K, Ikeda U, Mito H, Fujikawa H, Sekiguchi H, Shimada K. Endothelin production in pulmonary circulation of patients with mitral stenosis. *Circulation* 1994;89(5):2093-2098.