

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

WILLIAM ANTONIO DE MAGALHÃES ESTEVES

**EFEITO DA VALVULOPLASTIA MITRAL PERCUTÂNEA SOBRE A
FUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA AVALIADA PELA
ECOCARDIOGRAFIA TRIDIMENSIONAL NA ESTENOSE MITRAL**

Belo Horizonte-MG

2015

WILLIAM ANTONIO DE MAGALHÃES ESTEVES

**EFEITO DA VALVULOPLASTIA MITRAL PERCUTÂNEA SOBRE A
FUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA AVALIADA PELA
ECOCARDIOGRAFIA TRIDIMENSIONAL NA ESTENOSE MITRAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.

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

**Belo Horizonte-MG
Faculdade de Medicina – UFMG**

2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Jaime Arturo Ramirez

Vice-reitor: Prof^a. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof^a. Adelina Martha dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Vice-Diretor: Prof. Humberto José Alves

CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Coordenador: Prof^a. Sandhi Maria Barreto

Subcoordenador: Prof^a. Ana Cristina Cortes

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Prof. Unai Tupinambás

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

Coordenador: Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenador: Prof. Antônio Luiz Pinheiro

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

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Prof. Vandack Alencar Nobre Júnior

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Prof^a. Denise Utsch Gonçalves

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Prof^a. Maria do Carmo Pereira Nunes

Lourena Emanuele Costa - Representante Discente

Aos meus pais,
pelo esforço que fizeram
para que eu chegasse até aqui.

À Adriana,
pelo companheirismo, alegria
e a forma sempre otimista de encarar a vida.

Aos meus filhos, Ana Clara e Gabriel,
a razão de tudo.

AGRADECIMENTOS

À Professora Dr^a. Maria do Carmo Pereira Nunes, pela orientação, conhecimento, disponibilidade e dedicação.

Aos residentes de Cardiologia do Hospital Vera Cruz, pela troca de conhecimento e apoio no ambulatório.

Aos bolsistas de iniciação científica, Gabriela Assunção Goebel, Lucas Amorim Carvalho, Luisa Freire Pederneiras, pelo levantamento e coleta de dados.

Aos pacientes que nos permitiram realizar este trabalho, pela enorme contribuição para que possamos melhorar o conhecimento sobre essa doença.

“Um homem precisa viajar.

Por sua conta, não por meio de histórias, imagens, livros ou TV.

Precisa viajar por si, com seus olhos e pés, para entender o que é seu.

Para um dia plantar as suas próprias árvores e dar-lhes valor.

Conhecer o frio para desfrutar o calor.

E o oposto.

Sentir a distância e o desabrigo para estar bem sob o próprio teto.

*Um homem precisa viajar para lugares que não conhece
para quebrar esta arrogância que nos faz ver o mundo como o imaginamos,*

e não simplesmente como é ou pode ser;

que nos faz professores e doutores do que não vimos,

quando deveríamos ser alunos, e simplesmente ir e ver”.

Amyr Klink.

RESUMO

A estenose mitral (EM) é a principal seqüela da febre reumática (FR). A doença reumática produz deformações valvares, especialmente na valva mitral, com consequências graves. Os objetivos deste estudo foram avaliar a função sistólica do ventrículo esquerdo (VE) em pacientes com EM através da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) antes e após a valvuloplastia mitral percutânea (VMP), utilizando-se a ecocardiografia tridimensional em tempo real (E3D); correlacionar a variação da FEVE com as variações do peptídeo natriurético tipo B (BNP) e de parâmetros hemodinâmicos com o procedimento; e verificar o impacto das alterações da FEVE sobre eventos adversos a longo prazo. Trata-se de estudo prospectivo, com 142 pacientes, idade de $42,3 \pm 12,1$ anos, 89% do sexo feminino, portadores de EM com indicação para VMP, procedentes do Ambulatório de Valvopatias do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais no período de 1º de abril de 2008 a 31 de outubro de 2014. Os pacientes foram acompanhados após o procedimento para detectarem-se eventos adversos, definindo-se desfecho primário como morte cardiovascular e secundários como morte por todas as causas, necessidade de nova VMP, troca valvar, início de fibrilação atrial (FA) ou evento embólico. Selecionou-se grupo-controle com 20 indivíduos saudáveis, com idade, sexo e superfície corpórea semelhante aos casos e ecocardiograma normal. Os valores basais da FEVE pelo E3D encontravam-se menores em relação aos controles ($50,7 \pm 8,8\%$ vs $55,5 \pm 5,4\%$; $p < 0,001$), embora dentro dos valores de referência, com elevação significativa ($50,6 \pm 8,7$ vs $55,3 \pm 8,0$; $p < 0,001$) 24 horas após a VMP. Essa variação deveu-se ao aumento significativo do volume diastólico final ($68,1 \pm 20,8$ vs $71,7 \pm 21,4$ mL; $p = 0,002$), sem ocorrer alteração do volume sistólico final ($33,7 \pm 12,9$ vs $32,2 \pm 10,9$ mL; $p = 0,191$), resultando em significativo aumento do volume ejetivo ($34,3 \pm 11,2$ vs $40,8 \pm 13,1$ mL, $p < 0,001$). Houve significativa redução dos níveis séricos de BNP com mediana [intervalo interquartil] de 181 [105/303] para 96 [50/223] pg/mL; $p < 0,001$. Essa redução correlacionou-se com a variação da FEVE ($r = -0,23$; $p < 0,04$), em análise univariada. Houve melhora dos parâmetros hemodinâmicos com a VMP. Porém, em análise multivariada, a única variável que se correlacionou com a variação da FEVE foi a variação do índice cardíaco (IC) ($r = 0,31$; $p < 0,007$). Durante seguimento médio de 21 meses (12 horas a 86 meses), 21 eventos adversos ocorreram (três mortes, oito trocas valvares e quatro novas VMPs, cinco novas FA e um acidente vascular cerebral isquêmico). A FEVE ou sua variação não foram preditoras de eventos adversos a longo prazo. Na análise multivariada pelo modelo de Cox, a área valvar e o gradiente médio após a VMP foram preditores independentes de eventos combinados. Concluindo, os valores basais da FEVE pelo E3D estavam menores em relação aos controles. A VMP produziu significativo aumento da FEVE, ficando similar aos valores dos controles. O aumento da FEVE correlacionou-se com o aumento do IC, mas não se associou a eventos adversos tardios.

Palavras-chave: Estenose mitral. Valvuloplastia mitral percutânea. Fração de ejeção ventricular esquerda. Peptídeo natriurético tipo B. Ecocardiografia tridimensional.

ABSTRACT

Mitral stenosis (MS) is the main sequel of rheumatic fever (RF). Rheumatic disease produces valve deformation, especially in the mitral valve, causing serious consequences. The objectives of this study were to evaluate the left ventricular (LV) systolic function in patients with MS by the left ventricular ejection fraction (LVEF) before and after percutaneous mitral valvuloplasty (PMV), using the three-dimensional echocardiography in real time (E3D); Correlate the variation in LVEF changes in natriuretic peptide (BNP) and hemodynamic parameters with the procedure; and verify the impact of LVEF changes on long-term adverse events. This is a prospective study, with 142 patients, aged 42.3 ± 12.1 years old, 89% female MS patients with indication for PMV, coming from the Valve Disease Clinic at the Hospital das Clínicas, Federal University of Minas Gerais between April 1, 2008 to October 31, 2014. The patients were followed up after the procedure to detect adverse events, setting up primary and secondary outcome such as cardiovascular death and death from all causes, repeat PMV, mitral valve replacement, new onset of atrial fibrillation or stroke. A control group consisting of 20 healthy subjects with age, gender and body surface similar to the cases and normal echocardiogram was selected. The baseline LVEF by E3D was found to be lower than in the control group ($50.7 \pm 8.8\%$ vs $55.5 \pm 5.4\%$; $p < 0.001$), although within the reference range, with a significant increase (50.6 ± 8.7 vs. 55.3 ± 8.0 ; $p < 0.001$) 24 hours after PMV. This variation was due to the significant increase in end-diastolic volume (68.1 ± 20.8 vs 71.7 ± 21.4 mL; $p 0.002$), the end-systolic volume remained unchanged (33.7 ± 12.9 vs 32.2 ± 10.9 ml; $p 0.191$), resulting in significant increase in the stroke volume (34.3 ± 11.2 vs. 40.8 ± 13.1 ml, $p < 0.001$). There was a significant reduction of serum BNP levels with median [interquartile range] 181 [105/303] to 96 [50/223] pg / ml; $p < 0.001$). This reduction was correlated to change in LVEF ($r -0.23$; $p < 0.04$) in univariate analysis. There was improvement of hemodynamic parameters with PMV. However, in multivariate analysis, the only variable that correlated to change in LVEF was the change in cardiac index (CI) ($r 0.31$; $p < 0.007$). During a mean follow-up of 21 months (ranging from 12 hours to 86 months), 21 adverse events occurred (3 deaths, 8 mitral valve replacement, 4 repeat MVP, 5 new onset of AF and 1 stroke). LVEF or its variation were not predictive of long-term adverse events. In multivariate analysis using the Cox model, the valve area and mean gradient after PMV were independent predictors of combined events. In conclusion, baseline LVEF by E3D was lower compared to healthy controls. A significant increase in LVEF was observed with the PMV, being similar to the values of control group. The increase in LVEF correlated to increased CI, but was not associated with late adverse events.

Key words: Mitral stenosis. Percutaneous mitral valvuloplasty. Left ventricular ejection fraction. B-type natriuretic peptide. Three-dimensional echocardiography.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AE	Átrio esquerdo
ANP	Peptídeo atrial natriurético
AP	Artéria pulmonar
AVM	Área valvar mitral
BNP	Peptídeo natriurético tipo B
CRC	Cardiopatia reumática crônica
DC	Débito cardíaco
EM	Estenose mitral
E3D	Ecocardiografia tridimensional
FA	Fibrilação atrial
FC	Frequência Cardíaca
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FR	Febre reumática
Hb	Hemoglobina sérica
HC-UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
IC	Índice cardíaco
IRVP	Índice de resistência vascular pulmonar
IRVS	Índice de resistência vascular sistêmica
ITVD	Índice de trabalho sistólico do ventrículo direito
ITVE	Índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo
mmHg	Milímetro de Mercúrio
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PD ₂ VD	Pressão diastólica final do ventrículo direito
PD ₂ VE	Pressão diastólica final do ventrículo esquerdo
PMAo	Pressão média em aorta
PMAD	Pressão média atrial direita
PMAP	Pressão média em artéria pulmonar
PMCP	Pressão média capilar pulmonar

PSAP	Pressão sistólica em artéria pulmonar
RVP	Resistência vascular pulmonar
RVS	Resistência vascular sistêmica
Sat. O ₂	Saturação de oxigênio
SC	Superfície corpórea
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VCS	Veia cava superior
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo
VM	Valva mitral
VMPCB	Valvuloplastia mitral percutânea por cateter-balão
VSi	Índice de volume sistólico
WHO	<i>World Health Organization</i>
≤	Menor ou igual a
≥	Maior ou igual a
>	Maior que
<	Menor que

SUMÁRIO¹

1 INTRODUÇÃO.....	12
1.2 Justificativa do estudo.....	19
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	22
2.1 Função ventricular esquerda na estenose mitral.....	22
2.2 Efeito da VMPCB sobre a função ventricular esquerda.....	26
2.3 Peptídeo natriurético tipo B (BNP) na EM.....	28
2.4 A ecocardiografia tridimensional na EM.....	29
3 OBJETIVOS.....	30
3.1 Objetivo primário.....	30
3.2 Objetivos secundários.....	30
4 PACIENTES E MÉTODOS.....	31
4.1 Pacientes.....	31
4.2 Cálculo amostral.....	32
4.3 Considerações sobre o procedimento.....	32
4.4 Considerações éticas.....	36
5 RESULTADOS.....	38
5.1 Impact of percutaneous mitral valvuloplasty on left ventricular function assessed by 3D echocardiography in rheumatic mitral stenosis.....	38
6 CONCLUSÕES.....	60
REFERÊNCIAS.....	62
ANEXO E APÊNDICES.....	68

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

1 INTRODUÇÃO

A estenose mitral (EM) é a lesão valvar sequelar isolada mais comum da febre reumática (FR). Embora nas últimas décadas tenha havido redução na incidência dessa doença e, conseqüentemente, de sua única sequela, a cardiopatia reumática crônica (CRC), nos países em desenvolvimento essa doença ainda apresenta elevada incidência. A CRC ocasiona alterações estruturais nas valvas cardíacas, em especial na valva mitral (VM), produzindo deformações que décadas mais tarde poderão trazer conseqüências graves como insuficiência cardíaca, tromboembolismo sistêmico e o óbito (WHO, 2004). Mesmo em países desenvolvidos, especialmente jovens imigrantes e pacientes idosos podem apresentar a doença (IUNG *et al.*, 2003).

A FR é uma complicação inflamatória não infecciosa, tardia de faringoamigdalite ocasionada pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A, que por meio de prováveis mecanismos imunológicos, em indivíduos predispostos, desencadeará a doença (WHO, 2004). A Organização Mundial de Saúde (OMS) registrou em 2005 cerca de 15,6 milhões de portadores de CRC e 300.000 novos casos a cada ano e 233.000 mortes/ano diretamente relacionadas a ela (CARAPETIS *et al.*, 2005).

A EM é encontrada como lesão valvar isolada em aproximadamente 25% dos portadores de CRC (IUNG *et al.*, 2003), sendo a etiologia reumática a responsável por pelo menos 90% dos casos (CARAPETIS *et al.*, 2005; ROWE *et al.*, 1960).

O padrão de envolvimento patológico da VM difere muito entre os pacientes acometidos. Porém, usualmente, registram-se espessamento e enrijecimento dos folhetos, que podem também estar calcificados. As comissuras frequentemente exibem graus variados de fusão, podendo também apresentar calcificação. O aparelho subvalvar também pode estar acometido. A maioria dos pacientes (45%) possui grau de envolvimento similar de folhetos, comissuras e cordoalhas, sendo que em torno de 30% deles o envolvimento é predominantemente das

comissuras, em 15% das cúspides e em 10% apenas das cordoalhas (SHOEN; SUTTON, 1991). Neste último caso, a lesão valvar que predomina frequentemente é a regurgitação mitral.

Existe dúvida se a progressão da doença valvar na DRC esteja relacionada a surtos reumáticos repetidos, processo crônico autoimune ou ao turbilhonamento do fluxo sanguíneo resultante de uma valva anatomicamente alterada pelo processo reumático (GOLBASI *et al.*, 2002, SAMPAIO *et al.*, 2007). Quando o orifício valvar mitral atinge aproximadamente $2,0 \text{ cm}^2$, cria-se um gradiente diastólico através da VM. Para uma mesma área valvar, esse gradiente é função da velocidade do fluxo sanguíneo através da valva, sendo, portanto, dinâmico. Assim, o gradiente pode até quadruplicar-se, na dependência da intensidade do aumento da velocidade de fluxo diastólico (OTTO, 2007).

Em geral, quando a área valvar mitral (AVM) atinge valores $\leq 1,5 \text{ cm}^2$ em um adulto, o gradiente transvalvar já é suficiente para elevar a pressão média capilar pulmonar (PMCP) a patamares suficientes para produzir dispneia em esforços habituais. Como o processo patológico na VM é contínuo, a estenose progride e o paciente com EM necessitará apresentar aumento progressivamente menor na velocidade de fluxo transvalvar para atingir PMCP suficiente para ocasionar dispnéia. Com a redução da AVM para valores $\leq 1,0 \text{ cm}^2$, a velocidade de fluxo diastólico em repouso muitas vezes já é suficiente para produzir sintomas de congestão pulmonar, mesmo em repouso (FIG. 1).

Também a frequência cardíaca (FC) desempenha importante papel no gradiente pressórico transvalvar. A elevação da FC, que usualmente acompanha as situações em que ocorra aumento da velocidade de fluxo diastólico mitral, como esforços físicos, febre, gestação, mas também em situações independentes desse aumento simultâneo, como visto nas taquiarritmias, como a fibrilação atrial (FA), ocasionará redução no tempo diastólico e abolição da contração atrial, reduzindo, assim, o esvaziamento atrial. Essas alterações também contribuirão para represamento do sangue no átrio esquerdo (AE), com conseqüente elevação da PMCP.

Essa pressão elevada será transmitida retrogradamente para a circulação pulmonar, elevando as pressões nesse território. Com a progressão da doença, poderá surgir um componente dinâmico de vasoconstrição arteriolar pulmonar, (hiper-resistência arteriolar pulmonar), contribuindo para elevação ainda maior das pressões pulmonares.

O ventrículo direito (VD) responde a essa elevação lenta e progressiva das pressões pulmonares a partir de hipertrofia de suas paredes, que manterá a tensão parietal sistólica em níveis normais, suficiente para manter o débito cardíaco (DC) normal ou, mais frequentemente, pouco reduzido. Porém, o VD, por não ter mecanismos compensatórios como o ventrículo esquerdo (VE), precocemente desenvolve disfunção sistólica, com dilatação de sua câmara que, invariavelmente, produz dilatação também do anel tricúspideo, ocasionando regurgitação tricúspide em graus variados. Esses fatores determinam redução maior do DC, podendo surgir nessa fase sinais e sintomas de congestão periférica e baixo débito. Mesmo antes do surgimento da disfunção sistólica do VD, o DC já está usualmente reduzido na EM, devido à barreira mitral e muitas vezes à arteriolar pulmonar. Essa redução é acompanhada de aumento da resistência arteriolar sistêmica como mecanismo compensatório para manutenção da perfusão sistêmica (BRAUNWALD, 2012; ESTEVES *et al.*, 2013; JAMES *et al.*, 1985).

Esses mecanismos fisiopatológicos produzem aumento do volume no AE que, aliado a focos de fibrose nessa câmara, aumentam o risco de desenvolvimento de FA. Essa arritmia apresenta dois grandes malefícios para esses pacientes: a tendência à descompensação hemodinâmica, principalmente devido à elevada FC, e o aumento significativo do risco de formação de trombos no AE e consequente embolismo sistêmico (BRAUNWALD, 2012; OTTO; BONOW, 2009; TRIPOSKIADIS *et al.*, 1995).

Como relatado, o VE na EM trabalha com pré-carga reduzida e pós-carga elevada, em especial nas formas moderada a grave da doença. O VE possui dimensões e função sistólica normais ao ecocardiograma convencional em cerca de 90% dos portadores de EM (GAASCH; FOLLAND, 1991). Os demais exibem

aumento dos diâmetros dessa câmara aliado à redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Até o momento não se encontra na literatura uma explicação bem definida para essa alteração no VE. Alguns atribuem isso a uma depressão intrínseca da função ventricular pelo processo reumático, provavelmente autoimune. Outros ao desequilíbrio entre a pré-carga reduzida e a pós-carga aumentada, que ocasionaria o surgimento de uma disfunção sistólica com o tempo (GASH *et al.*, 1983; HORWITZ *et al.*, 1973). Outros, ainda, acreditam que essa alteração possa, pelo menos em parte, ser atribuída à extensão da fibrose que acomete a VM devido ao processo reumático, à porção posterobasal do VE (COLLE *et al.*, 1984).

A existência de miocardite reumática crônica é baseada no processo autoimune na FR e as lesões cardíacas são decorrentes de anticorpos que reconhecem o tecido cardíaco por mimetismo molecular (CUNNINGHAM, 2000; GUILHERME *et al.*, 1995; GUILHERME; RAMASAWMY; KALIL, 2007). Estudos histológicos de pacientes com cardite reumática e CRC revelaram células plasmáticas cercadas por linfócitos T CD4+ próximos de fibroblastos, sugerindo interação entre a célula plasmática (linfócito B) e o linfócito T. Dessa forma, além da reação cruzada inicial, há apresentação continuada de antígenos no sítio da lesão, o que amplifica a resposta imune e a ativação de alto número de clones autorreativos de linfócitos T (GUILHERME; RAMASAWMY; KALIL, 2007). Esses dados sugerem a possibilidade de um processo crônico autoimune poder desencadear uma disfunção ventricular na DRC.

Pesquisas mais recentes que avaliaram a função de VE por meio de outros métodos, como o doppler tecidual e o *speckle tracking strain*, mostram que, apesar da FEVE pelo ecocardiograma uni e bidimensional estar normal, a contratilidade miocárdica está reduzida, seja em ritmo sinusal ou em FA, estando aparentemente mais reduzida neste último subgrupo (BUYUKKAYA *et al.*, 2008; COLLE *et al.*, 1984; DOGAN *et al.*, 2006; GASH *et al.*, 1983; HORWITZ *et al.*, 1973; MITTAL; GOOZAR, 2000; OZER *et al.*, 2004). Esses métodos, porém, avaliam apenas a contratilidade miocárdica. Sabe-se que eles não sofrem interferência da pré e pós-carga em condições fisiológicas. Porém, até o momento não se tem a certeza de que eles não sofram interferências da pré e pós-carga na

avaliação da função sistólica do VE no contexto da EM.

Outra importante questão a ser abordada é o comportamento do VE após a desobstrução do orifício valvar mitral na EM, pois ocorre aumento súbito da pré-carga do VE, que talvez já apresente disfunção sistólica incipiente. Como seria o comportamento dessa câmara logo após esse procedimento? No momento há duas formas disponíveis de realizar essa desobstrução. A mais antiga, por cirurgia cardíaca aberta com circulação extracorpórea, mostrou-se método eficaz, com baixa mortalidade e ainda hoje é muito utilizada. A partir de 1984, uma nova técnica tornou-se disponível, que é a valvuloplastia mitral percutânea por cateter balão (VMPCB). Esse método, desenvolvido pelo cirurgião japonês Kanjii Inoue *et al.* (1984), revelou-se tão eficiente quanto a cirurgia aberta em produzir desobstrução valvar adequada a curto e longo prazo (BEN *et al.*, 1998, IUNG *et al.*, 2004, BOULETI *et al.*, 2012).

Para se obter resultados favoráveis com a VMPCB, é necessária a avaliação detalhada da morfologia do aparelho valvar mitral pela ecocardiografia com ênfase ao grau de espessamento, mobilidade e calcificação dos folhetos e alterações do aparelho subvalvar. Para isso, vários escores foram propostos e o mais amplamente utilizado é o escore de Wilkins (Abascal *et al.*, 1990; Fawzy *et al.*, 2007; Wilkins *et al.*, 1988). Foi demonstrado que os melhores resultados da VMPCB são obtidos com escore ≤ 8 .

Nos últimos anos, com a crescente experiência adquirida para realizar o procedimento nos grandes centros e mudanças epidemiológicas da população, com aumento de sua idade média, as indicações têm incluído condições menos favoráveis, não usando apenas o escore de Wilkins para seleção dos pacientes, valorizando outros aspectos importantes como a detecção de cálcio nas comissuras (BOULETI *et al.*, 2012; IUNG *et al.*, 2004; NISHIMURA *et al.*, 2014; NUNES *et al.*, 2014). Desta forma, hoje as recomendações baseiam-se em uma morfologia valvar mitral favorável, não se restringindo ao escore de Wilkins.

Além disso, constituem contraindicação à realização do procedimento:

- a) Trombo em AE
- b) Regurgitação mitral moderada ou grave
- c) Lesão valvar aórtica importante associada, com indicação para correção cirúrgica.
- d) Cifoesciose torácica importante, que possa afetar parâmetros para punção do septo interatrial para realizar o procedimento, a menos que se realize ecocardiograma transesofágico para guiá-lo.

Em pacientes bem selecionados e com anatomia favorável, resultados satisfatórios são atingidos a curto e longo prazo (BEN *et al.*, 1998; BOULETI *et al.*, 2012; CARDOSO *et al.*, 2010; CHEN *et al.*, 1990; CHEN *et al.*, 1992; PALACIUS, 1994; TOMAI *et al.*, 2014).

São indicações para VMPCB, conforme diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2011 (TARASOUTCHI *et al.*, 2011):

- a) Pacientes portadores de EM com AVM $\leq 1,5 \text{ cm}^2$ que sejam sintomáticos (classe funcional II, III ou IV da *New York Heart Association* – NYHA), com anatomia favorável na ausência de contraindicações ao procedimento.
- b) Pacientes portadores de EM com AVM $\leq 1,5 \text{ cm}^2$ que, embora assintomáticos, apresentem hipertensão arterial pulmonar (pressão sistólica em artéria pulmonar $>50 \text{ mmHg}$ em repouso ou $>60 \text{ mmHg}$ em esforço), com anatomia favorável, na ausência de contraindicações ao procedimento.
- c) Portadores de EM com AVM $\leq 1,5 \text{ cm}^2$, muito sintomáticos (classe funcional III ou IV da NYHA), que embora apresentem anatomia desfavorável tenham elevado risco cirúrgico ou contraindicação à cirurgia aberta.

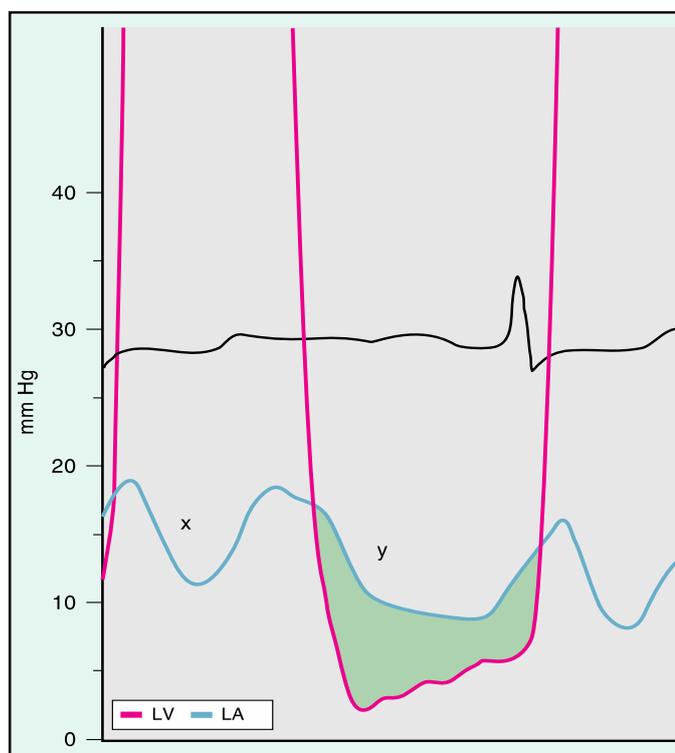
As novas diretrizes americanas em valvopatias já consideram também a realização da VMPCB em pacientes portadores de EM com AVM $\leq 1,0 \text{ cm}^2$ que, embora assintomáticos e sem repercussão hemodinâmica, apresentem morfologia valvar favorável ao procedimento (NISHIMURA *et al.*, 2014).

O peptídeo natriurético tipo B (BNP) tem sido utilizado no diagnóstico e prognóstico da insuficiência cardíaca (MAISEL *et al.*, 2012), sendo um marcador sérico de sobrecarga ventricular. Alguns estudos, inclusive do nosso grupo, confirmam que esse peptídeo encontra-se elevado em portadores de EM e que ocorre significativa redução desses níveis logo após a VMPCB (ESTEVES *et al.*, 2013; MEHMET, 2007; POURAFKARI *et al.*, 2014).

Como relatado, a existência ou não de disfunção sistólica em portadores de EM com FEVE normal à ecocardiografia convencional e seu comportamento com a VMPCB é assunto controverso. Os estudos que avaliaram a função sistólica do VE nesse contexto possuem limitações metodológicas. Como alguns pacientes que realizam a VMPCB com sucesso ainda persistem sintomáticos (ORRANGE *et al.*, 1997), interroga-se se essa possível disfunção sistólica incipiente seria responsável por isso. Recentemente disponibiliza-se da ecocardiografia tridimensional (E3D) em tempo real que, por ter mais acurácia e precisão nas medidas dos volumes e da FEVE, pois realiza cálculo direto dos volumes ventriculares, sem a necessidade de ajustes baseados em pressupostos geométricos, tem conquistado espaço como método de escolha para essa avaliação (DOROSZ *et al.*, 2012; NESSER *et al.*, 2009; POULEUR *et al.*, 2008). Daí a grande valia desse método para o cálculo da FEVE.

Como a FEVE é dependente de condições de pré-carga, pós-carga e da própria contratilidade miocárdica, neste estudo avaliou-se a FEVE pela E3D, associada à avaliação de parâmetros hemodinâmicos e do BNP antes e após a VMPCB com sucesso. O objetivo foi estabelecer inter-relações entre esses fatores para melhor compreender a função sistólica do VE.

FIGURA 1 - Gradiente de pressão através da valva mitral em portador de estenose mitral



O traçado azul representa a curva de pressão atrial esquerda. O traçado vermelho, a curva de pressão do ventrículo esquerdo. O sombreado de cor verde representa o gradiente transvalvar mitral.

Fonte: Bashore TM: Invasive Cardiology: Principles and Techniques. Philadelphia, BC Decker, 1990.

1.2 Justificativa do estudo

A EM é uma das poucas cardiopatias que usualmente não sobrecarregam o VE. Sabe-se que a função sistólica do VE está relacionada ao prognóstico da grande maioria das cardiopatias. A forma mais frequentemente utilizada para avaliá-la tem sido a partir da FEVE. Apesar disso, não existe na literatura consenso sobre qual é o melhor método para mensurá-la. A ecocardiografia uni e bidimensional, seja pelo método cubado ou de Teichholz *et al.* (1976) ou pelo método de Simpson, é o método mais utilizado atualmente para avaliação das dimensões e da FEVE. É um exame não invasivo, portátil, de baixo custo, rápido, de fácil acesso e não usa radiação. Daí a sua grande aplicabilidade para essa finalidade. Contudo, ele apresenta limitações em relação à reprodutibilidade e à acurácia das medidas de volume e FEVE (DOROSZ *et al.*, 2012). Isso se deve especialmente à

utilização de um método uni ou bidimensional para cálculo de volume de uma estrutura tridimensional. Além disso, outros fatores que limitam essa técnica são a definição endocárdica, a geometria do VE, alterações segmentares da contratilidade, além das limitações da janela ecocardiográfica.

A introdução da tecnologia do doppler tecidual, inserida à ecocardiografia bidimensional, surgiu como uma nova forma de avaliação da função sistólica do VE, a partir da análise da movimentação do anel mitral. Porém, essa técnica possui limitações, por não realizar avaliação segmentar, podendo, assim, superestimar a função sistólica, além de ser muito dependente da angulação do feixe ultrassônico. Em especial na EM, onde frequentemente existe extensão da fibrose do anel mitral para a porção posterobasal do VE, isso pode também falsear essa avaliação (COLLE *et al.*, 1984).

Posteriormente, o *speckle tracking strain*, também incorporado à ecocardiografia bidimensional, permitiu a aferição da deformação miocárdica em diferentes direções, sem depender do ângulo de incidência do feixe ultrassônico. Esta tecnologia captura um sinal do ecocardiograma bidimensional e o segue por todo o ciclo cardíaco. Com base em medidas de deformação miocárdica em vários segmentos e utilizando vários cortes ecocardiográficos, permite-se uma visão global da contratilidade. Esse método é superior em relação à técnica descrita acima e é ótimo recurso para avaliar contratilidade miocárdica intrinsecamente, principalmente em doenças que afetam diretamente a contratilidade do VE. Porém, a movimentação das estruturas cardíacas, devido à aderência aos tecidos adjacentes durante o ciclo cardíaco, produz movimentos fora do plano da imagem, um problema que pode afetar a acurácia da aferição do *strain* circunferencial e radial (NESSER *et al.*, 2009).

Também os algoritmos disponíveis para avaliação das imagens são diferentes entre os fabricantes dos aparelhos. As informações são discrepantes sobre como eles se comparam ou como as suposições físicas diferem entre os *softwares* (MANOVEL *et al.*, 2010; TAKIGIKU *et al.*, 2012). Não se sabe se esse método seria adequado para avaliar as alterações nas condições de pré e pós-carga sobre a função do VE, como ocorre na EM e logo após a VMPCB.

A ressonância nuclear magnética do coração, pela sua capacidade de gerar imagens do VE em múltiplos planos, tem sido usada como padrão-ouro para medidas de volumes e FEVE (ALFAKIH *et al.*, 2004). Contudo, sua pouca disponibilidade e elevado custo limitam seu emprego.

A E3D em tempo real, método que alia as vantagens do ecocardiograma bidimensional já citadas, além de apresentar mais acurácia e precisão nas medidas dos volumes e da FEVE, por realizar cálculo direto dos volumes ventriculares sem a necessidade de ajustes baseados em pressupostos geométricos, tem conquistado espaço como método de escolha para essa avaliação (DOROSZ *et al.*, 2012; NESSER *et al.*, 2009; POULEUR *et al.*, 2008).

Até o momento, nenhum estudo na literatura avaliou a FEVE na EM e seu comportamento com a VMPCB por meio desse método. O presente trabalho avaliou a FEVE pelo E3D no contexto da EM e as alterações decorrentes de mudanças hemodinâmicas e do BNP com a abertura valvar, visando entender melhor a fisiopatologia da doença e sua repercussão sobre o VE.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Função ventricular esquerda na estenose mitral

A contratilidade do VE é dependente das condições de pré-carga e pós-carga e das propriedades intrínsecas das fibras miocárdicas deste ventrículo. Logo após o fechamento da valva aórtica, o VE inicia o relaxamento diastólico. Ocorre a abertura da VM apenas quando a pressão intraventricular esquerda atinge níveis inferiores à pressão atrial esquerda. Nesse momento, verifica-se a abertura da VM e a seguir a fase de enchimento rápido do VE (FIG. 2). Sabe-se que nessa fase o VE não desempenha papel simplesmente passivo, havendo, inclusive, um fator de sucção favorecendo o enchimento rápido dessa câmara (GILBERT; GLANTZ, 1989). Após essa fase, tem-se a *diastasis*, na qual há equalização das pressões atrial e ventricular esquerda, com parada do enchimento ventricular esquerdo. A seguir, observa-se a contração atrial, que contribuirá para o enchimento ventricular mais adequado, ocasionando adequada pré-carga para que o VE possa se beneficiar ao máximo da Lei de Frank e Starling (OPIE, 2008).

Na EM, em especial nos casos em que há moderada a grave redução da AVM, a despeito da elevação da pressão atrial esquerda, a pré-carga está reduzida devido à barreira mitral (FIG. 3). Essa barreira, algumas vezes aliada ao surgimento de hiper-resistência arteriolar pulmonar encontrada nesses casos, é responsável pela redução do DC visto frequentemente nesses pacientes (BRAUNWALD, 2012; ESTEVES *et al.*, 2013; JAMES *et al.*, 1985). Essa redução no DC é acompanhada por elevação na resistência arteriolar sistêmica, com o objetivo de manter-se adequada perfusão tecidual sistêmica. Portanto, frequentemente registram-se redução da pré-carga e elevação da pós-carga em portadores de EM em suas formas mais graves de apresentação. Aliado a isso, é comum esses pacientes apresentarem extensão do processo cicatricial do aparelho valvar mitral para porção posterobasal do VE (COLLE *et al.*, 1984), o que pode também afetar a geometria da contração do VE. Também o processo autoimune possivelmente presente na CRC, como já descrito, pode estar

envolvido. Assim, esses três fatores (redução da pré-carga, aumento da pós-carga e redução da contratilidade do VE) podem teoricamente contribuir para a redução da função sistólica do VE.

Vários métodos estão disponíveis para avaliar a função sistólica do VE. O mais utilizado hoje na prática clínica é a sua avaliação por meio da fração de ejeção, principalmente pela ecocardiografia convencional, dada a grande efetividade, praticidade e disponibilidade desse método. A FEVE é definida a partir do cálculo de seus volumes diastólico e sistólico finais, que são, pela ecocardiografia modo M e bidimensional, estimados com base no cálculo dos diâmetros sistólico e diastólico finais, utilizando várias premissas, seja pelo método cubado ou de Teichholz *et al.* (1976) ou pelo método de Simpson, à ecocardiografia bidimensional. Este último tem a vantagem de fazer fragmentações do VE em duas projeções (apical duas e quatro câmaras), assim permitindo um cálculo mais fidedigno da FEVE, principalmente quando o VE apresenta alterações segmentares da contratilidade (MATHIAS, 2007).

É importante salientar que esses métodos usam artifícios para calcular os volumes de uma estrutura tridimensional que é o VE, baseados em métodos unidimensionais ou bidimensionais. Por isso, esse cálculo obterá sempre valor aproximado, não o real. Além dessas limitações, a FEVE sofre interferência da pré-carga e da pós-carga.

Alguns autores avaliaram a função sistólica do VE na EM. Mittal e Goozar (2000) publicaram artigo no qual compararam a FEVE pela ecocardiografia uni e bidimensional em 22 pacientes com EM isolada com outros 22 pacientes-controle sem cardiopatia estrutural. Os portadores de EM apresentavam diâmetros sistólico e diastólico finais, bem como FEVE semelhantes ao grupo-controle. Nenhum paciente teve FEVE reduzida nesta amostra.

Posteriormente, outras pesquisas avaliaram a função sistólica do VE pelo doppler tecidual, medindo-se o deslocamento do anel valvar mitral, que reflete o encurtamento sistólico longitudinal dessa câmara. O doppler tecidual permitiu detectar disfunção sistólica em uma fase na qual a FEVE ainda se encontrava

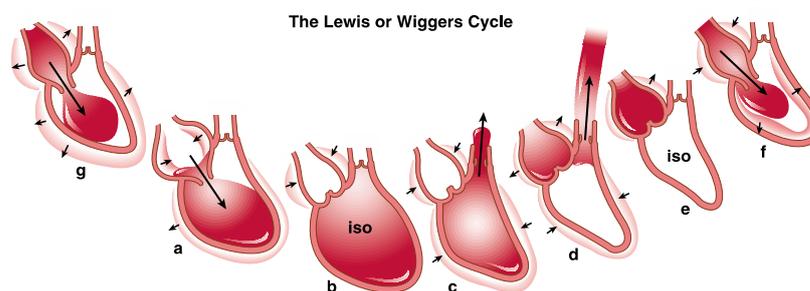
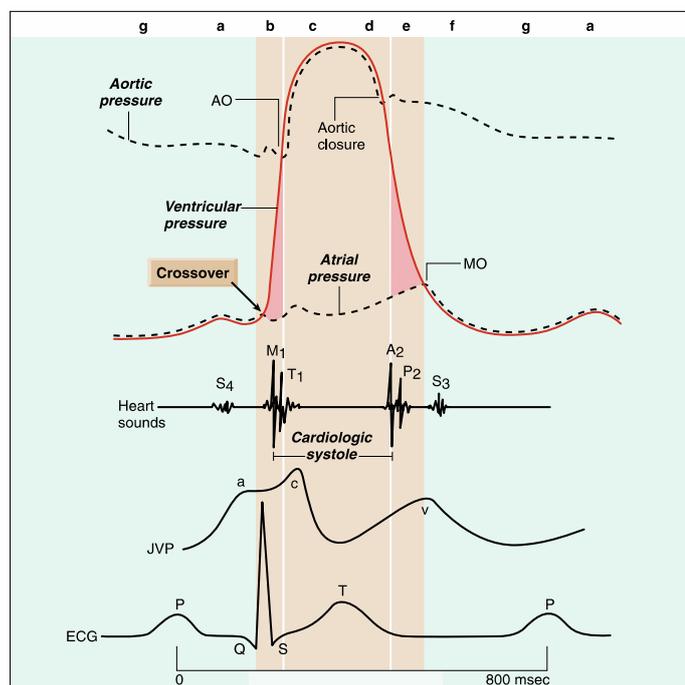
normal (YU *et al.*, 2002). Ozer *et al.* (2004) acompanharam 52 pacientes portadores de EM com função sistólica global preservada, comparando-os com 22 indivíduos controle normais. Embora não tenha havido diferença significativa entre a FEVE em ambos os grupos, pela ecocardiografia uni e bidimensional, quando avaliada a função sistólica pelo doppler tecidual, os portadores de EM exibiam velocidade sistólica do anel mitral septal e lateral reduzida em relação ao grupo-controle, indicando disfunção sistólica incipiente.

Achados similares foram encontrados em outro estudo (DOGAN *et al.*, 2006), com 30 portadores de EM, utilizando um grupo-controle composto de 28 pacientes, confirmando a redução da função sistólica longitudinal em pacientes portadores de EM. Já Buyukkaya *et al.* (2008) publicaram seus dados sobre 65 portadores de EM pura, 35 deles em ritmo de fibrilação atrial, comparando-os com 35 indivíduos-controle. Todos eles submeteram-se à ecocardiografia uni e bidimensional para avaliação dos diâmetros e análise da FEVE, além da investigação da função sistólica pelo doppler tecidual. Foi demonstrado que os portadores de EM têm função sistólica longitudinal reduzida, especialmente aqueles em ritmo de FA. Outros trabalhos evidenciaram que portadores de EM, independentemente da gravidade da lesão, apresentam velocidade de contração isovolumétrica sistólica e diastólica derivada pelo doppler tecidual reduzidas, traduzindo disfunção ventricular (BEKTAS *et al.*, 2013; ERTURK *et al.*, 2014).

Ozdemir *et al.* (2010) publicaram resultados similares, o mesmo acontecendo com Bilen *et al.* (2011) e Guven *et al.* (2014), já utilizando a técnica de rastreamento de marcas acústicas (*speckle tracking strain*).

Todos esses autores avaliaram apenas as alterações ecocardiográficas presentes no VE em portadores de EM. Não foram feitas análises simultâneas das condições de pré-carga e pós-carga. Sabe-se que o *speckle tracking strain* aparentemente não sofre interferências para cálculo da contratilidade miocárdica em condições de modificação fisiológica das condições de carga. Não se pode afirmar se nas alterações de pré e pós-carga existentes na EM esse método também seja eficaz.

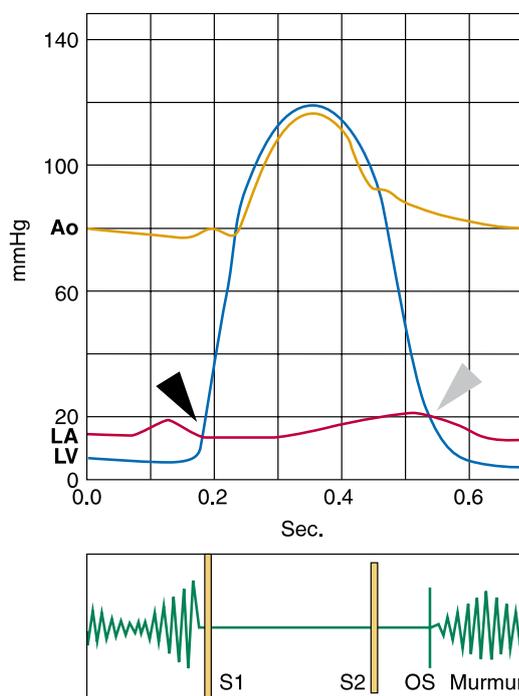
FIGURA 2 - Relação entre eventos elétricos, mecânicos e acústicos do ciclo cardíaco



Crossover compreende o fechamento da valva mitral. MO é o momento da abertura da valva mitral. M1= primeira bulha, A2= segunda bulha aórtica, P2= segunda bulha pulmonar, S4= quarta bulha, S3= terceira bulha, T1= estalido protossistólico, JVP= curva de pressão do pulso venoso com suas ondas. A FIG. 3, com as especificações com as letras de g - f demonstra um ciclo cardíaco completo.

Fonte: Braunwald (2012, p. 476).

FIGURA 3 - Curvas de pressão na estenose mitral



O traçado vermelho ilustra a curva de pressão atrial esquerda; a curva azul, a pressão ventricular esquerda; e a amarela, a pressão aórtica. Note a pressão atrial esquerda acima da pressão ventricular esquerda. Abaixo, as alterações acústicas concomitantes. S1 indica primeira bulha. S2 indica segunda bulha. OS indica estalido de abertura mitral e murmúro rufar diastólico. Fonte: Otto e Bonow (2009).

2.2 Efeito da VMPCB sobre a função ventricular esquerda

A realização da VMPCB com sucesso produz abertura significativa da VM, usualmente com AVM pós-procedimento acima de $1,5 \text{ cm}^2$ (ARORA *et al.*, 1993; PALACIUS, 1994). Essa abertura produz alterações hemodinâmicas imediatas. Há significativa redução da pressão atrial esquerda e das pressões arteriais pulmonares, além de redução do gradiente transvalvar mitral, aumento do DC e redução da resistência arteriolar sistêmica (CARDOSO *et al.*, 1992; CHEN *et al.*, 1992; ESTEVES *et al.*, 2013).

Diante do exposto, algumas questões podem ser levantadas:

- a) Havendo provável disfunção sistólica incipiente do VE na EM, como essa câmara reagiria logo após a abertura da valva mitral pela VMPCB?

- b) A desobstrução da valva mitral acarreta aumento súbito da pré-carga do VE. Isso pode agravar, inalterar ou melhorar a função sistólica do VE?

Algumas pesquisas analisaram o comportamento do VE em relação a seu desempenho sistólico, imediatamente após a VMPCB.

Quando avaliada a FEVE pela angiografia, Pamir *et al.* (1997) não mostraram alteração desse índice com a VMPCB em relação à FEVE pré-procedimento. Já Fawzy *et al.* (1996) estudaram 17 pacientes portadores de EM que se submeteram à VMPCB. Foi apurada elevação do índice de volume diastólico final do VE e do volume ejetivo, além de elevação da PD₂VE. Essas alterações foram acompanhadas pelo aumento da FEVE, avaliada também pela angiografia. Krishnamoorthy 2009 descreveu aumento do DC com a VMPCB, porém esse aumento foi significativamente mais expressivo nos pacientes com redução mais marcante da pressão pulmonar e da resistência arteriolar pulmonar com o procedimento, principalmente redução superior a 50% desta última em relação aos níveis pré-VMPCB.

O trabalho de Yasuda *et al.* (1993) ressaltou que, entre 32 pacientes submetidos à VMPCB com sucesso, 22 deles, que apresentavam FEVE preservada pela angiografia, tiveram inicialmente elevação da PD₂VE, que se normalizou 20 minutos após o procedimento. Esse fato foi acompanhado de aumento do volume diastólico final e do volume ejetivo do VE. Os demais pacientes, que já relatavam redução da FEVE antes do procedimento, não apresentaram diminuição posterior da PD₂VE e volumes do VE. Razzolini *et al.* (1996) acompanharam 51 pacientes submetidos à VMPCB, todos em ritmo sinusal. Imediatamente após o procedimento, houve elevação da PD₂VE e do volume diastólico final, com melhora de sua função sistólica, também avaliada pela angiografia.

Mais recentemente, Sengupta *et al.* (2014) examinaram 57 pacientes portadores de EM que se submeteram à VMPCB, analisando as variações do *speckle tracking strain* e parâmetros à ecocardiografia bidimensional antes e após o procedimento. Verificou-se que os pacientes com EM manifestavam redução do volume diastólico final e da FEVE antes do procedimento em comparação ao

grupo-controle. O gradiente transvalvar mitral, o volume atrial esquerdo e o volume diastólico final do VE correlacionaram-se independentemente com os valores basais do *strain* longitudinal. Porém, imediatamente após a VMPCB, os portadores de EM apresentaram melhora significativa nesse índice. Na análise multivariada, o volume diastólico final do VE foi o único determinante de melhora do *strain* longitudinal global.

Quando as alterações na função do VE foram avaliadas um a dois meses após a VMPCB pela ecocardiografia bidimensional (TISCHLER *et al.*, 1991), foi observado aumento do volume diastólico final e do volume ejetivo, além de sua massa, sem alteração na FEVE em relação aos parâmetros anteriores ao procedimento.

2.3 Peptídeo natriurético tipo B (BNP) na EM

O peptídeo natriurético tipo B (BNP) tem sido amplamente utilizado na Cardiologia, com papel já bem estabelecido no diagnóstico e prognóstico da insuficiência cardíaca (MAISEL *et al.*, 2002). Esse peptídeo foi originalmente isolado do tecido cerebral de porcos (SUDOH *et al.*, 1988) e posteriormente sua produção e secreção também foram detectadas pelo cardiomiócito, principalmente dos ventrículos (MUKOYAMA *et al.*, 1991). É produzido pela distensão do cardiomiócito, seja por sobrecarga de volume ou pressão (MAEDA *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 *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 *et al.*, 1995). Estudos prévios realçaram que os níveis séricos do BNP ou de NT-proBNP usualmente encontram-se elevados em portadores de EM com indicação para intervenção, principalmente a VMPCB,

tendo sido evidenciada redução de seus níveis séricos após a abertura valvar (MEHMET, 2007; POURAFKARI *et al.*, 2014), principalmente em pacientes em ritmo sinusal (SHANG *et al.*, 2005). Em estudo anterior do nosso grupo incluindo 30 pacientes com EM, confirmou-se este achado, demonstrando que a redução da pressão atrial esquerda com a VMPCB foi preditora independente da modificação do BNP (ESTEVEES *et al.*, 2013).

2.4 A ecocardiografia tridimensional na EM

A E3D é uma nova técnica de imagem para avaliar o coração, possibilitando a análise de imagens em tempo real, sendo possível a medida direta dos volumes ventriculares e, conseqüentemente, o cálculo direto do volume ejetivo e da FEVE, sem necessidade da utilização de pressupostos geométricos. Estudos que compararam esse novo método com a ressonância nuclear magnética do coração para cálculo de volumes do VE revelaram elevada acurácia da E3D, tanto em pacientes com ou sem déficits segmentares de contratilidade (DOROSZ *et al.*, 2012; POULEUR *et al.*, 2008). Até o momento, nenhum estudo avaliou a FEVE especificamente em portadores de EM nem o efeito da VMPCB sobre ela.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

Avaliar o comportamento da FEVE antes e 24 horas após a VMPCB em portadores de EM pela E3D

3.2 Objetivos secundários

- a) Correlacionar as variações da FEVE com as variações do BNP antes e após o procedimento.
- b) Correlacionar as variações da FEVE com as variações dos parâmetros hemodinâmicos antes e após o procedimento.
- c) Determinar o valor prognóstico das variações da FEVE, avaliando os seguintes eventos adversos a longo prazo: a) primário - morte de causa cardíaca; b) secundários - desfecho combinado de morte não cardíaca, necessidade de nova VMPCB, troca valvar mitral, surgimento de FA nova ou acidente vascular encefálico.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Pacientes

Trata-se de estudo observacional, prospectivo, incluindo os pacientes que foram encaminhados ao ambulatório de valvopatias do anexo Bias Fortes do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), com diagnóstico de EM, com indicação para serem submetidos à VMPCB no período de 1º de abril de 2008 a 31 de outubro de 2014.

Todos os pacientes selecionados foram avaliados pelo pesquisador e pela orientadora deste trabalho e, se selecionados, eram encaminhados ao serviço de hemodinâmica do HC-UFMG para programação do procedimento.

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

- a) Portadores de EM em classe funcional II, III ou IV da NYHA que apresentassem $AVM \leq 1,5 \text{ cm}^2$, com morfologia valvar favorável para submeterem-se à VMPCB, na ausência de contraindicações ao procedimento.
- b) Portadores de EM em classe funcional I da NYHA, com $AVM \leq 1,5 \text{ cm}^2$ e repercussão hemodinâmica (PSAP $>50 \text{ mmHg}$ em repouso ou 60 mmHg em esforço físico, avaliados pela ecocardiografia de esforço), apresentando morfologia valvar favorável para submeterem-se à VMPCB, na ausência de contraindicações.
- c) FEVE $> 52\%$ avaliada pelo método de Simpson
- d) Consentimento voluntário e por escrito para participar do estudo.
- e) Pacientes com idade menor de 18 anos necessitaram de autorização por escrito dos pais ou responsáveis.

Foram considerados critérios de exclusão para participação do estudo:

- a) Contraindicação à VMPCB (trombo em átrio esquerdo, regurgitação mitral moderada ou grave associada, cifoescoliose torácica importante).
- b) Outras lesões valvares importantes associadas, com indicação para serem corrigidas.
- c) Hipertensão arterial sistêmica grave (pressão sistólica > 180 mmHg ou pressão diastólica > 110 mmHg).
- d) *Clearance* estimado de creatinina ≤ 60 mL/ minuto, calculado pela fórmula de Cockcroft e Gaut (1976).
- e) Gestação atual.

4.2 Cálculo amostral

O cálculo amostral foi feito com base em um estudo piloto com 15 pacientes para determinar-se o valor da FEVE por meio da E3D antes da VMP e o seu desvio-padrão. Estimou-se aumento de 5% da FEVE com a VMPCB, baseando-se em estudo anterior que mostrou elevação de 9% da fração de ejeção após a VMPCB à angiografia (FAWZY *et al.*, 1996). Assim, considerando-se erro alfa de 0,05 e poder estatístico de 95%, obteve-se amostra de 95 pacientes. Para os cálculos, utilizou-se *software G Power*, versão 3.1.

4.3 Considerações sobre o procedimento

Os pacientes foram internados no HC-UFMG na manhã do procedimento, em jejum de 10 horas e encaminhados ao laboratório de hemodinâmica e cardiologia intervencionista para a realização do mesmo.

Com o paciente em decúbito dorsal, foram puncionadas a veia femoral direita e a artéria femoral esquerda, sob anestesia local. Não foram utilizados anestésicos gerais, nem administrada suplementação de oxigênio rotineiramente. Este último somente foi administrado se saturação de oxigênio <88%. Foi permitida a utilização de sedativos que não ocasionassem interferências significativas nos

parâmetros hemodinâmicos. O procedimento seguiu as normas já descritas (INOUE *et al.*, 1984).

Após a realização das 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, eritrograma e BNP), visando ao cálculo de variáveis hemodinâmicas descritas a seguir.

Outro cateter foi introduzido através da artéria femoral esquerda até a aorta ascendente, onde foram registradas suas pressões e colhida amostra para dosagem de gasometria. Posteriormente o cateter progrediu até o VE, para registro de suas pressões. Então este cateter foi novamente posicionado na aorta ascendente, no 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 AE, onde se registrou a pressão dentro desta câmara. Foi então calculado o gradiente transvalvar mitral, pela subtração dessa pressão pela pressão diastólica final do VE. Utilizou-se exclusivamente o balão único de Inoue (Toray®, Tokyo, Japan), que permite o controle preciso da extensão da dilatação. Ele foi então avançado através da VM estenosada. Após o posicionamento do balão através da VM, o segmento distal (no VE) foi dilatado, seguido pelo segmento proximal (no AE). Isso 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 estenosado. O tamanho do balão e o diâmetro final do segmento dilatador foram calculados baseados na altura do paciente (FELDMAN; HERRMANN; INOUE, 1994; INOUE, 1991).

Foi considerado sucesso do procedimento a obtenção de AVM $>1,5 \text{ cm}^2$, na ausência de complicações relacionadas. Definiram-se como complicações:

- a) Surgimento de regurgitação mitral em grau maior que leve.
- b) Embolismo sistêmico.
- c) Tamponamento cardíaco.

d) Morte relacionada ao procedimento.

Para avaliação do sucesso do procedimento e detecção de possíveis complicações, realizou-se o ecocardiograma bidimensional com mapeamento do fluxo a cores transtorácico na sala de hemodinâmica após cada insuflação do balão, com análise das estruturas da valva mitral, cálculo de sua área e gradientes, além da avaliação do grau de regurgitação mitral ou outras complicações, como derrame pericárdico. Utilizou-se também o cálculo do gradiente transvalvar mitral pela manometria. Caso não se atingisse sucesso, nova dilatação era realizada, com novas avaliações ecocardiográficas e hemodinâmicas.

Foram colhidas amostras de sangue (5 mL cada) em veia cava superior e aorta, antes e imediatamente após a realização da VMPCB, para dosagem de saturação de oxigênio. Foi também colhida amostra de sangue venoso antes do procedimento para dosagem de eritrograma, para cálculo do débito cardíaco pelo método de Fick (Fick, 1870) e de BNP (kits do Triage® BNP test – Biosite® Inc., San Diego, USA).

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

- a) Pressão sistólica, diastólica e média em artéria pulmonar.
- b) Pressão sistólica, diastólica inicial e diastólica final dos ventrículos direito e esquerdo.
- c) Pressão média em átrios direito e esquerdo.
- d) Pressão sistólica, diastólica e média em aorta.

Adotou-se o método de Fick para cálculo do débito cardíaco. A partir desses parâmetros calcularam-se os índices de resistência vascular pulmonar e sistêmica e o índice de trabalho de ambos os ventrículos, conforme detalhado a seguir:

- DC (débito cardíaco ventricular esquerdo):
 - $135 \times SC / 13,6 \times hb (\text{Sat. O}_2 \text{ aorta} - \text{Sat. O}_2 \text{ VCS}) = \text{L/ min.}$
- IC (índice cardíaco):
 - $DC / SC = \text{L/ min/ m}^2$
- RVS (resistência vascular sistêmica):
 - $\text{PMAo} - \text{PMAD} \times 80 / DC = \text{Dinas/seg/cm}^{-5}$
- IRVS (índice de resistência vascular sistêmica):
 - $\text{RVS} / SC = \text{Dinas/seg/cm}^{-5} / \text{m}^2$
- RVP (resistência Vascular pulmonar):
 - $\text{PMAP} - \text{PMCP} \times 80 / DC = \text{Dinas/seg/cm}^{-5}$
- IRVP (índice de Resistência vascular pulmonar);
 - $\text{PMAP} - \text{PMCP} \times 80 / DC = \text{Dinas/seg/cm}^{-5} / \text{m}^2$
- ITVE (índice de trabalho do ventrículo esquerdo):
 - $1,36 (\text{PMAo} - \text{PD}_2\text{VE}) \times \text{VSi} / 100 = \text{gm/m}^2$
- ITVD (índice de trabalho do ventrículo direito):
 - $1,36 (\text{PMAP} - \text{PD}_2\text{VD}) \times \text{VSi} / 100 = \text{gm/m}^2$

Sendo: DC= Débito cardíaco; SC= superfície corpórea; Hb= hemoglobina sérica; Sat. O₂= 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.

Após 24 horas de realização do procedimento foi colhida uma amostra de sangue venoso em veia periférica para dosagem sérica de BNP.

O ecocardiograma tridimensional em tempo real transtorácico e transesofágico (i33 Phillips Medical Systems, Andover, MA, USA), este último para afastar possibilidade de trombo em AE, foi realizado dentro das 72 horas que antecederam o procedimento, tendo sido repetido o ecocardiograma transtorácico 24 a 48 horas após o mesmo.

4.4 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 A).

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 as Resoluções 196/96 e 466/12 sobre pesquisa envolvendo seres humanos, com o 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) (APÊNDICE A).

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. Foi explicado que os únicos procedimentos que seriam realizados além daqueles já padronizados para realização da VMPCB seriam a colheita de uma amostra de 5 mL de sangue venoso através de um cateter utilizado durante o procedimento, sem necessidade de punção venosa extra.

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. Foram esclarecidos os possíveis riscos, incluindo pequeno desconforto, sangramentos ou hematomas no local da punção e muito raramente uma infecção, uma vez que essa colheita seria realizada por profissionais qualificados. Foram também informados que todos esses procedimentos, inclusive a própria VMPCB, seriam realizados por profissionais adequadamente qualificados, com experiência, cientes e envolvidos no projeto e pertencentes ao corpo clínico da instituição. Enfatizou-se também o comprometimento com a 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 programação do procedimento.

5 RESULTADOS

5.1 Impact of percutaneous mitral valvuloplasty on left ventricular function assessed by 3D echocardiography in rheumatic mitral stenosis

William Antonio M. Esteves, MD¹; Lucas Lodi-Junqueira, MD; PhD²; Guilherme Rafael Sant'Anna Athayde, MD^{1,2}; Juliana Rodrigues Soares, MD^{1,2}; Gabriela Assunção Goebel², Lucas Amorim Carvalho², Timothy C Tan, MD, PhD³; Xin Zeng, MD, PhD³; Maria Carmo Pereira Nunes, MD, PhD^{1,2}.

Institutions

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil
2. Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil
3. Cardiac Ultrasound Lab, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Address for correspondence: Prof^a. Maria Carmo P Nunes

Department of Internal Medicine, School of Medicine of the Federal University of Minas Gerais.

Av. Professor Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, 30130-100 – Belo Horizonte, MG, Brazil.

Phone: +55 31 xxxxxxx Fax: +55 31 xxxxxxx

E-mail: mcarmo@waymail.com.br

ABSTRACT

Introduction: Rheumatic heart disease remains a major challenge in developing countries, with significant impact on the health of young individuals. The most common valve lesion in rheumatic disease is mitral stenosis (MS). Left ventricular (LV) dysfunction may be present in patients with pure MS and the role of percutaneous mitral valvuloplasty (PMV) on LV function is not well defined. Therefore, this prospective study was designed to determine the acute effects of PMV on LV function and to correlate the changes in LV ejection fraction and long-term adverse events. **Methods:** A total of 142 consecutive patients who underwent PMV between April 2008 and October 2014 for symptomatic rheumatic MS (valve area of $0.99 \pm 0.3 \text{ cm}^2$) were enrolled. A range of invasive hemodynamic and echocardiographic measures (pre and 24 hours post PMV) were collected. LV volumes and LV ejection fraction were measured by three-dimensional (3D) echocardiography. Long-term outcome was a composite endpoint of death, mitral valve (MV) replacement, repeat PMV, new onset of atrial fibrillation, and stroke. **Results:** The mean age was 42.3 ± 12.1 years, and 126 patients were women (89%). The baseline LV ejection fraction by 3D echocardiography was lower in the patients than in the controls ($50.7 \pm 8.8\%$ vs $55.3 \pm 5.4\%$, $p=0.002$) with a significant increase ($50.7 \pm 8.8\%$ vs $55.3 \pm 8.0\%$, $p < 0.001$) after PMV. This variation was due to significant increase in LV end-diastolic volume ($68.7 \pm 20.9 \text{ mL}$ vs $71.7 \pm 21.4 \text{ mL}$, $p=0.002$), with subsequent increase in the stroke volume ($34.7 \pm 11.3 \text{ mL}$ vs $40.8 \pm 13.1 \text{ mL}$, $p < 0.001$). In the multivariate analysis, changes in cardiac index were independent predictor of LV ejection fraction changes. During a mean follow-up period of 21 months (range, 0 to 86), 21 adverse clinical events were observed. Postprocedural mitral valve area and mean gradient were independent predictors of composite endpoints. **Conclusions:** The baseline LV ejection fraction is lower in MS patients compared to controls and it increases after PMV correlating with elevation in cardiac index. The predictors of long-term events were post procedure mean transvalvular gradient and mitral valve area, and changes in the ventricular function were not associated with adverse outcome.

Key words: Mitral stenosis. Left ventricular function. 3D echocardiography. percutaneous.

INTRODUCTION

Rheumatic heart disease remains a significant public health concern worldwide^{1,2}. Despite decreasing incidence, there is still a significant disease burden, especially in developing countries³⁻⁵. The most common valve lesion in rheumatic disease is mitral stenosis (MS)⁶⁻⁹, which has been increasingly identified in an atypical form in developed countries^{10,11}.

Primary left ventricular (LV) dysfunction may be present in patients with pure MS, but its mechanisms are not clearly identified^{8,12-15}. There are

controversial reports whether it is due to functional or myocardial factors. Although depressed ejection fraction seems mainly attributable to chronically reduced preload^{12,16}, previous studies showed that LV systolic dysfunction is not dependent on diastolic underfilling¹⁵. In addition, valvuloplasty maybe not significantly improve LV performance despite effective relief of inflow obstruction¹⁷. The rheumatic process is probably partly responsible for the persistence of reduced ejection performance despite the improvement in preload after mitral valvuloplasty¹⁵.

The studies addressing the role of the reduced LV filling on ventricular function^{12,16,18-23} and its reversibility by valvuloplasty^{18,24-30} showed controversial results. However, LV function was assessed by several methods including M-mode, two-dimensional (2D) echocardiography, or tissue Doppler imaging and both techniques make important geometric assumptions about the LV, which leads to inaccuracies in its measurements.

At present, available evidence suggests that three-dimensional (3D) echocardiography offers better accuracy and precision in measuring LV volumes and ejection fraction compared with 2D echocardiography, being the first choice technique for non-invasive evaluation of the LV³¹.

Therefore, this prospective study was designed to determine the acute effects of percutaneous mitral valvuloplasty on LV function assessed by 3D echocardiography and to identify the associated factors with the changes in LV ejection fraction. In addition, we aimed to correlate the changes in LV ejection fraction and long-term adverse events.

METHODS

Study Population

One hundred forty-two consecutive patients who underwent PMV between April 2008 and October 2014 for symptomatic rheumatic MS at Hospital das Clínicas of the Federal University of Minas Gerais (HC-UFMG) were enrolled.

Patients were referred for PMV based on the following indications for the procedure: severe MS with mitral area $\leq 1.5 \text{ cm}^2$ and NYHA functional class II/III/IV; pulmonary hypertension at rest $> 50 \text{ mm Hg}$ or $> 60 \text{ mm Hg}$ during exercise in patients suitable for the procedure³². Exclusion criteria included severe LV systolic dysfunction, presence of other hemodynamically significant mitral or

aortic valve lesions (moderate or severe), renal impairment with estimated creatinine clearance ≤ 60 ml/minute, or pregnancy at the time of assessment for PMV. Moderate or severe tricuspid regurgitation was not an exclusion criterion.

Twenty healthy subjects with similar gender and age distribution as the cases, and normal standard echocardiograms with good quality images were selected as controls. The study protocol was approved by the institutional review board of the Federal University of Minas Gerais in Brazil, and written informed consent was obtained from all patients.

Echocardiography

A standard transthoracic 2D echocardiogram was performed prior to and within 24 to 48 hours after PMV using commercially available equipment (iE33, Philips Medical Systems, Andover, MA) according to recommendations of the American Society of Echocardiography³³. All measurements were performed by a single investigator, blinded to clinical data.

Mitral valve morphology was evaluated using the scoring system outlined by Wilkins and colleagues. Valve leaflet thickening, mobility, calcification and subvalvular thickening were graded on a scale of 1 to 4 based on the severity of the lesion³⁴. Mitral valve area was measured using direct planimetry³⁵. Peak and mean transmitral diastolic pressure gradients were measured from Doppler profiles recorded in the apical four-chamber view. The presence and severity of mitral regurgitation was evaluated according to guidelines. The tricuspid regurgitant velocity was recorded with continuous-wave Doppler imaging and used to determine the systolic pulmonary artery pressure using the modified Bernoulli equation assigning a value of 10mmHg to account for right atrial pressure. Left atrial (LA) volume was assessed by the biplane area-length method from apical 2- and 4-chamber views. All results were based on the average of three measurements for patients in sinus rhythm and five measurements for patients in atrial fibrillation.

Assessment of left ventricular function by 3D Echocardiography

Real-time 3D echocardiography was performed immediately following 2D echocardiography imaging using S5–1 transducer to obtain a pyramidal dataset that contains the entire LV cavity. Acquisition of each subvolume was triggered to the ECG R-wave of every second heartbeat to allow sufficient time for the probe to be recalculated and each subvolume stored³⁶. The 3D data were transferred to an offline workstation and further analyzed using commercial (Q-lab 7.1, Philips Medical Systems, Bothell, WA) software.

Volume measurements

Initially non-foreshortened, anatomically correct apical 2- and 4-chamber views were extracted from the pyramidal dataset on the first frame in the loop, which corresponded to end-diastole³⁷. Then, five anatomic landmarks were manually initialized, including two points to identify the mitral valve annulus in each of the two apical views and one point to identify the apex in either view (Figure 1). Following manual identification of these points, the program automatically identified the three-dimensional endocardial surface using a deformable shell model. Adjustments to the automatic surface detection could be performed at this time, if necessary. End-diastolic (ED) volume was then automatically computed directly from voxel counts. Then, end-systole (ES) was selected by identifying the frame with the smallest LV cavity cross-sectional area in both apical views. If the two frames appeared to have similar sizes, the end-systolic frame was selected as the last systolic frame before mitral valve opening. Surface detection, including initialization, was then repeated on this frame to obtain end-systolic volume. The EF was then calculated from these ED and ES volumes.

BNP measurements

BNP was determined immediately prior to the PMV through blood sample collected from the superior vena cava. This peptide was measured again 24 hours after the procedure by peripheral venipuncture. For the measurement, we used the Triage® Kit BNP test-Biosite® Inc., San Diego, USA.

Endpoint definition

The long-term adverse events were combined into the following endpoints: all-cause mortality, cardiovascular-related death, mitral valve replacement, repeat PMV, new onset of atrial fibrillation (AF), or stroke. Cardiovascular mortality was defined as death due to stroke, heart failure, sudden death, or cardiac surgery/intervention. Other deaths were considered non-cardiovascular. Outcome data were obtained from clinic follow-up appointments. Patients who underwent mitral valve replacement or repeat PMV were censored at the time of the intervention.

Statistical Analysis

Categorical variables, expressed as numbers and percentages, were compared using chi-square testing; whereas continuous data, expressed as mean \pm standard deviation or median and interquartile range, were compared using Student's paired t-test or the Wilcoxon test, as appropriate. Linear multiple regression analysis was used to identify predictors of LV volume changes after the procedure. A Cox regression analysis was performed to identify independent predictors of long-term adverse outcome

Reproducibility of 3D LV volumes was assessed by the intraclass correlation coefficients for repeated measures in a random sample of 15 patients. P values <0.05 were regarded as statistically significant. Statistical analysis was performed using SPSS, version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

RESULTS

Baseline features of the study population

Mean age was 42.3 ± 12.1 years, and 126 patients were women (89%). Twenty patients (14%) were in NYHA functional class I, 63 patients (44%) in class II and 59 patients in class III and IV (42%). At entry into the study, 26 patients (18%) were in AF and 20 patients (14%) had previous mitral valvuloplasty (either percutaneous or surgical).

Baseline clinical characteristics of the study patients are summarized in Table 1. Patients who have experienced an embolic event or those with paroxysmal, persistent or permanent AF were on anticoagulant therapy. The

medications most frequently used were beta-blockers (74% of cases). Fifty-five patients (39%) were using penicillin benzathine for secondary prevention of rheumatic fever.

All patients presented with severe MS with mitral valve area of 0.99 ± 0.3 cm² and valve morphology was considered favorable for the procedure with echocardiographic score of 7.0 ± 1.4 , range 4 to 11 points.

Immediate Outcome

Percutaneous mitral valvuloplasty was successful in 113 patients (80%) with a mean mitral valve increase from 0.99 ± 0.3 to 1.61 ± 0.3 cm² ($p < 0.001$), transmitral mean pressure gradient decrease from 11.2 ± 5.3 to 5.7 ± 2.4 mmHg ($p < 0.001$) and mean pulmonary pressure decrease from 34.9 ± 12.9 to 29.3 ± 10.3 mmHg ($p < 0.001$).

The LV end-diastolic pressure at normal levels before and increased significantly after the procedure. The LV stroke work index was reduced before the procedure and it did not change with the PMV (Table 2).

PMV was considered unsuccessful because of insufficient valve opening in 10 patients (7%) or greater than 1 grade increase in mitral regurgitation grade in 19 patients (13%). In 11 of these patients the resulting mitral regurgitation was moderate while in 8 it was severe. Five patients (4%) required emergency surgery for MV replacement because of severe mitral regurgitation.

3D echocardiographic measurements

The 3D echocardiographic images of the LV pre and post PMV were analyzed in 125 patients. In 17 patients (12%) only pre or post 3D images were available either due technical issues or the 3D echo was not performed.

In the overall study population, mean LV end-diastolic volume was 68.7 ± 20.9 and LV ejection fraction was $50.7 \pm 8.8\%$ at baseline, lower than in the controls ($50.7 \pm 8.8\%$ vs $55.5 \pm 5.4\%$) (Table 3). Immediately after PMV, LV end-diastolic volume, stroke volume and LV ejection fraction increased while LV end-systolic volume remained unchanged (Table 3, Figure 2).

In order to avoid the effect of the mitral regurgitation on LV volumes, a subanalysis excluding subjects who have more than one grade increment in mitral

regurgitation severity assessed by echocardiography 24 hours after the procedure. However, the results remained unchanged.

Reproducibility

For the parameters derived from 3D tracing, the 2 independent observers achieved a high level of agreement. For the LV end-diastolic volume, the intraclass correlation coefficient was 0.75 for interobserver and 0.80 for intraobserver variability. For the LV end-systolic volume, the intraclass correlation coefficient was 0.79 for interobserver and 0.82 for intraobserver variability. For the LVEF, the intraclass correlation coefficient was 0.84 for interobserver and 0.83 for intraobserver variability.

Determinants of LV volumes and function changes after PMV

The determinants of LV volumes and function changes immediately after PMV were defined by means of multiple linear regression analysis including only patients who had successful PMV. Changes in cardiac index were independent predictor of LV ejection fraction changes in the multivariate analysis (Table 4).

Long-term event-free Survival

During a mean follow-up period of 21 months (range, 0 to 86), 21 adverse clinical events were observed. Three patients died, 8 patients underwent MV replacement, 4 repeated PMV. Additionally, 5 patients showed new onset of AF, and 1 had stroke. All patients had the complete follow up.

In Cox multivariable proportional hazard analysis, postprocedural mitral valve area and mean gradient were independent predictors of composite endpoints. No pre-procedural variables remained in the multivariable model. In particular, LV ejection fraction at baseline or its changes post-PMV did not emerge as an independent predictor of adverse outcome.

Table 1: Baseline characteristics of the study population (n=142)

Variables	Value
Age (years)	42.3 ± 12.1
Body surface area (m ²)	1.66 ± 0.2
Female gender (n/%)	126 (89)
NYHA functional class	I and II
	III and IV
	83 (58)
	59 (42)
Right-sided heart failure	43 (30)
Atrial fibrillation (n/%)	26 (18)
Previous embolic cerebrovascular events*	21 (15)
Previous valvuloplasty	20 (14)
Heart rate (bpm)	71.15 ± 12.6
Systolic blood pressures (mmHg)	115.5 ± 16.3
Diastolic blood pressures (mmHg)	73.9 ± 10.1
Medication	
Diuretics	99 (70)
Beta-blockers	105 (74)
Anticoagulants	37 (26)
Penicillin benzathine	55 (39)

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

* Stroke or transient ischemic attack (TIA).

Table 2: Echocardiographic and hemodynamic characteristics of patients at baseline and 24 hours after PMV

Variables*	Pre	Post	P value
Echocardiographic data			
LA diameter (mm)	49.8 ± 6.1	47.9 ± 6.4	<0.001
Left atrial volume index (ml/m ²)	60.3 ± 25.4	54.2 ± 22.5	<0.001
Mitral peak gradient (mmHg)	19.6 ± 7.7	12.0 ± 4.2	<0.001
Mitral mean gradient (mmHg)	11.2 ± 5.3	5.7 ± 2.4	<0.001
LV end-diastolic diameter (mm)	47.8 ± 6.1	48.1 ± 5.7	0.320
LV ejection fraction (%) (Simpson)	63.2 ± 7.3	63.7 ± 6.5	0.353
Mitral valve area [†] (cm ²)	0.99 ± 0.3	1.61 ± 0.3	<0.001
SPAP (mmHg)	51.9 ± 18.8	40.7 ± 12.0	<0.001
Peak systolic velocity (S') ‡ (cm/s)	10.6 ± 2.4	10.7 ± 2.4	0.749
RV myocardial performance index	0.37 ± 0.18	0.36 ± 0.15	0.470
Tricuspid annular motion (mm)	17.1 ± 4.4	17.8 ± 4.2	0.126
RV fractional area change (%)	48.2 ± 10.6	51.4 ± 8.6	0.009
Hemodynamic data			
SPAP (mmHg)	53.3 ± 19.1	45.1 ± 14.6	<0.001
MPAP (mmHg)	34.9 ± 12.9	29.3 ± 10.3	<0.001
LV end-diastolic pressure (mmHg)	10.7 ± 4.3	12.9 ± 4.4	<0.001
SVR (dynes.sec/cm ⁻⁵ /m ²)	1472.8 [1052/1901]	1359.6[1046/1809]	0.033
PVR (dynes.sec/cm ⁻⁵ /m ²)	141.4 [69/310]	185.1 [110/296]	0.056
Cardiac output (L/min)	4.7 ± 1.6	5.0 ± 1.7	0.049
Cardiac index (L/min/m ²)	2.9 ± 0.8	3.1 ± 0.9	0.027
LA pressure (mmHg)	25.1 ± 7.9	16.6 ± 5.5	<0.001
RV stroke work (mmHg.ml)	15.0 ± 7.2	11.9 ± 6.2	<0.001
LV stroke work (mmHg.ml)	43.3 ± 13.7	43.5 ± 15.7	0.907
BNP [†] (pg/ml)	181 [105/303]	96 [58/223]	<0.001

* Data are expressed as the mean value ± SD or median (inter-quartile range).

† Mitral valve area was assessed by planimetry.

‡ Peak systolic myocardial velocity of the at the tricuspid annulus.

LA= left atrial; LV= left ventricular; MPAP = mean pulmonary artery pressure; PCWP = pulmonary capillary wedge pressure; PVR = Pulmonary vascular resistance; SVR = systemic vascular resistance; SPAP = systolic pulmonary artery pressure.

Table 3: 3D echocardiographic left ventricular volumes and function at baseline and 24 hours after PMV

3D measurements	Pre	Post	P value	Controls
LVDv (mL)	68.7 ± 20.9	71.7 ± 21.4	0.002	72.4 ± 20.1
LVSv (mL)	34.0 ± 12.8	32.2 ± 10.9	0.191	32.2 ± 9.4
LV stroke volume (mL)	34.7 ± 11.3	40.8 ± 13.1	<0.001	40.0 ± 12.4*
LVEF (%)	50.7 ± 8.8	55.3 ± 8.0	<0.001	55.5 ± 5.4†

LVDv: Left ventricular end-diastolic volume; Left ventricular end-systolic volume.

*p=0.065 for comparison between pre-PMV and controls.

† p=0.002 for comparison between pre-PMV and controls.

Table 4: Determinants factors of the LVEF changes after PMV

Variable	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	R	p Value	B-coefficient	p Value
Age	0.21	0.050
Atrial fibrillation	0.14	0.149
Delta LVEDP	-0.18	0.089
Delta SVR	0.21	0.052
Delta CI	0.31	0.007	0.152	0.014
Delta SPAP	-0.21	0.056
Delta pressure gradient*	-0.16	0.106
Delta BNP	-0.23	0.040

Delta: Changes in percentages reference is the value at baseline.

After excluding the patients who had an increased in MR grade (only mild MR).

*invasively calculated (at cath lab) LVED: LV end-diastolic pressure.

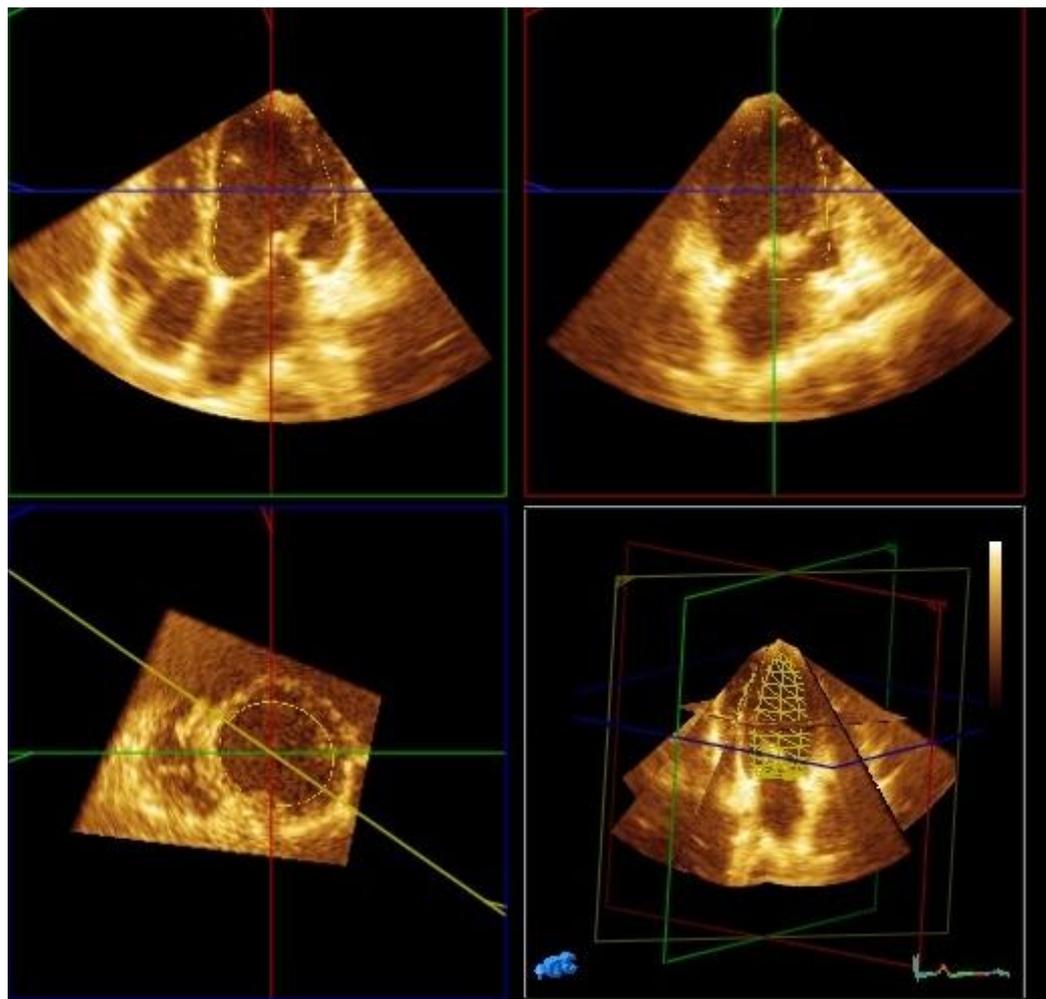


Figure 1: Three dimensional apical full volume dataset which has been segmented into 2D four chamber, two chamber, and short axis slices. Semi-automated endocardial tracking (yellow line) can be seen, checked, and edited using these views. End diastolic, end systolic volumes, and left ventricular ejection fraction are derived from these data.

Fonte: dados da pesquisa.

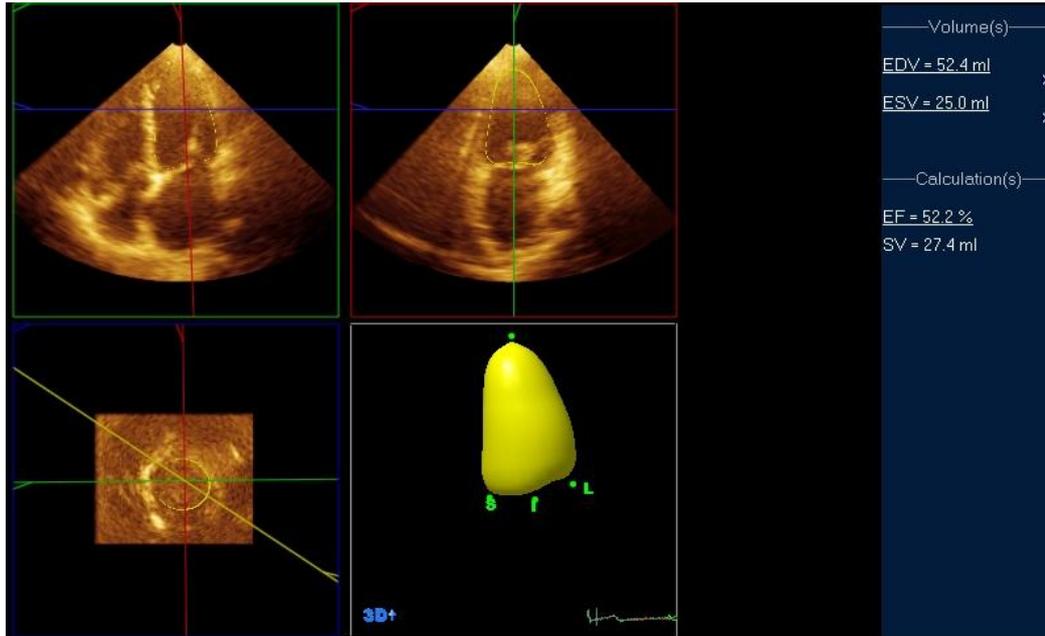


Figure A

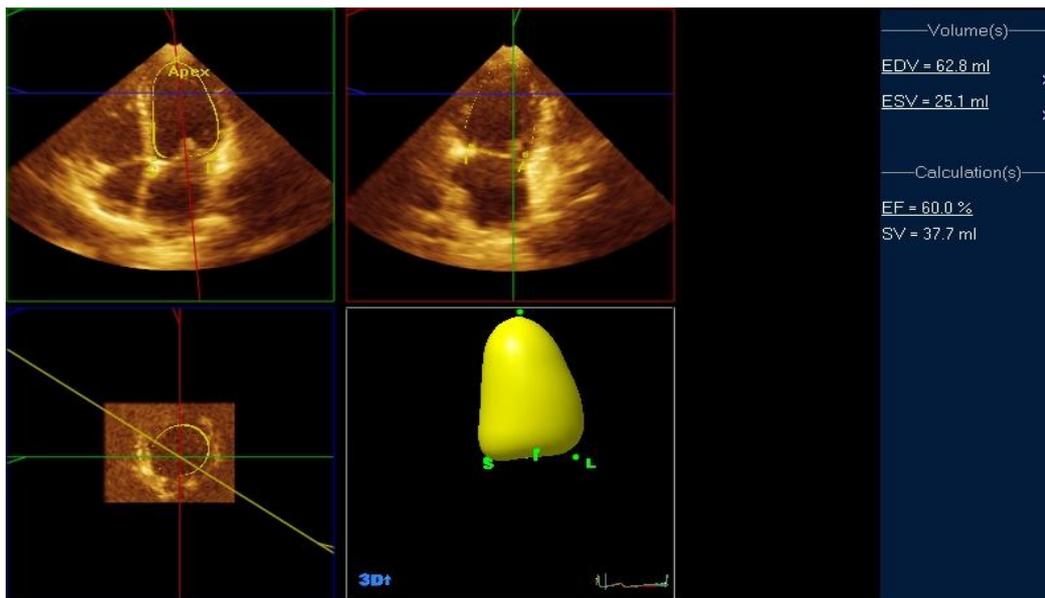


Figure B

Figure 2 (A and B): Three dimensional echocardiography of a patient who underwent percutaneous mitral valvuloplasty, showing an increase in the left ventricular ejection fraction after the procedure.

Fonte: dados da pesquisa.

DISCUSSION

This study demonstrated that the LV ejection fraction by 3D echocardiography in MS patients eligible for PMV was lower compared to sex-age similar controls, but within normal values established to the general population³⁸. After the procedure, there was significant improvement in LV ejection fraction. The changes of the LV ejection fraction correlated independently with increased in cardiac index in the multivariate analysis. Serum BNP levels were significantly reduced with the procedure, along with a significant improvement in the hemodynamic and echocardiographic parameters. The predictors of long-term event-free survival were post procedure mean transvalvular gradient and mitral valve area, and the change in LV ejection fraction was not associated with outcome.

Our study was designed to evaluate the effects of PMV on LV ejection fraction, hemodynamic parameters and BNP serum levels in MS patients. Previous studies on MS with 3D-echocardiography assessed MV morphology and its impact on PMV results³⁹⁻⁴². However, there are no studies addressing the acute effect of increasing in the preload on LV function by 3D echocardiography in the setting of rheumatic MS.

Left ventricular function in mitral stenosis

The status of systolic LV function in patients with MS has not been clearly defined. Previous studies demonstrated LV systolic function impairment related to the underfilling due to inflow obstruction, and sometimes associated with high pulmonary vascular resistance⁴³. There is also the presence of segmental alterations of LV contractility in some patients, which reflects the subvalvar fibrosis that extends to the posterior ventricular wall⁴⁴. These factors may account for the reduction in cardiac output (CO) in these patients^{45,46}. As a consequence of the preload and cardiac output reduction, patients have high systemic arteriolar resistance in order to maintain adequate tissue perfusion. The LV dimensions, as well as its systolic function assessed by M-mode or 2D echocardiography in MS patients have shown to be normal¹². More recently, some studies have assessed the LV systolic function in MS patients by tissue Doppler imaging (TDI)^{16,19-21,23,47}. These studies, always using a control group of normal subjects, showed that

despite the LV ejection fraction seems to be normal by standard echocardiography in these patients; there were signs of an incipient systolic dysfunction by TDI. The reduced preload and increased afterload and the segmental changes in the contractility described above may be responsible for this reduction in LV ejection fraction. In the present study analyzing LV ejection fraction by 3D echocardiography compared with 20 healthy control subjects, we found that even though LV ejection fraction was significantly lower compared to the controls, the values are considered within the normal range.

As the LV end-diastolic pressure was at normal levels before the procedure, associated with LV work index at levels below normal range, with LVEF below the values of the controls, suggesting that in this sample, there was no hemodynamic or echocardiographic signs of systolic dysfunction or LV systolic overload. The fact that the LV work index be reduced, suggests that LVEF below normal relates to its preload reduction.

Impact of the PMV on left ventricular volumes and function

The acute changes in loading conditions may affect LV systolic function. However, previous studies assessing the effect of the PMV on ventricular function yield divergent results and conclusions, which can be related to different methods of measuring LV systolic myocardial function.

The procedure triggers sudden increase in LV preload, through the mitral valve opening and reduced pulmonary arteriolar resistance, which occur immediately after the procedure. Pamir *et al.*²⁴, evaluating the LV ejection fraction behavior by 2D echocardiography found no change in this parameter with the PMV. Similarly, Wisenbaugh *et al.*¹⁷, demonstrated that despite some improvement (+9%) in filling, LV performance remained modestly depressed immediately after successful balloon valvuloplasty in a subset of patients with MS. It has been attributed to an excessive vasoconstriction leading to high afterload, and low ejection performance and cardiac output, but contractile dysfunction was not be detected.

On the other hand, Fawzy *et al.*²⁵, evaluating changes in LV function using angiographic and hemodynamic data after PMV, showed an increase in LV end-diastolic pressure (LV₂EDP), with concomitant elevation of LV end-diastolic volume index, stroke volume and ejection fraction. Additionally, a study assessing

LV function by calculating CO, showed a significant increase of CO after PMV, especially in those patients who had more significant reduction of pulmonary pressures and pulmonary arteriolar resistance after the procedure²⁹.

Two other studies^{27,28} showed acute increase of the LV end-diastolic pressure immediately after mitral valve opening with concomitant elevation of ejection volume. More recently, a study evaluating LV systolic function pre and post-PMV using speckle tracking strain, demonstrated that MS patients had a reduction in LV end-diastolic volume and LV ejection fraction before the procedure with a significant increase after in both parameters³⁰. The increase in LV end-diastolic volume was the only determinant of overall improvement in longitudinal strain in the multivariate analysis. Consistent with these previous studies, we also found an increase in LV end-diastolic pressure and volume that led to increase in LV ejection fraction. Of note, LV volumes and function by 3D echocardiography were similar to the controls after PMV. Our findings support the hypothesis that the LV myocardial contractility is preserved in patients with pure MS, and a long-standing reduced preload plays a major role in determining impaired ventricular performance.

Previous studies assessing LV function have used several different methods, which led to divergent results. The LV ejection fraction calculated by M-mode or 2D echocardiography has limitations, as it was based on geometric assumptions. Similarly, the TDI technique detects reduced systolic function at early stages when the LV ejection fraction is still normal⁴⁸, has also limitations, especially it is not able to estimate LV volumes. In addition, in the setting of rheumatic MS, the fibrosis and calcification may extend to mitral annulus and the posterobasal segment of the LV⁴⁴, which could potentially interfere with the evaluation of the mobility of the mitral valve annulus. Furthermore, by limiting its analysis to myocardial deformation occurring only towards the apex and be dependent on the angle of incidence of the ultrasonic beam. More recently, the analysis by speckle tracking strain that enables to assess primary myocardial contractility showed a high level of accuracy to detect LV dysfunction, but this technique does not evaluate volumes for calculation of LV ejection fraction.

In addition, we do not know the value of this method in the evaluation of the most important changes in the load conditions as occurs in MS in the context of PMV. In addition, these studies evaluated only echocardiographic changes with

the procedure, not concurrently evaluating hemodynamic changes, as we did in this study.

To overcome this limitation, 3D echocardiography is a new imaging technique for cardiac evaluation, which allows real-time image analysis to obtain direct measurements of LV volumes, eliminating geometric assumptions. Studies comparing the 3D echocardiography with magnetic resonance imaging to calculate ventricular volumes show accuracy and reproducibility of this method, both the general population and in those patients with segmental contractility changes^{31,49}. In addition, 3D echocardiography provides better morphological and functional evaluation of the mitral valve, especially the commissural involvement by the rheumatic process that 2D echocardiography⁵⁰. Since the success of the PMV is related to commissural splitting, it was demonstrated that this method is superior to the 2D echocardiography to assess the commissural opening after the procedure^{50,51}.

This is the first study to assess LV ejection fraction by 3D echocardiography in patients with MS and its changes with PMV. In addition, we used various clinical, echocardiographic, laboratory, and hemodynamic parameters to correlate possible changes in LV ejection fraction with these variables. Interestingly, although there was an increase in LV end-diastolic pressure and LV end-diastolic volume immediately after the procedure, the LV ejection fraction increases consequent an adequate Frank-Starling compensation. Additionally, the LV work index was below normal and it did not change with the procedure and serum BNP levels were significantly reduced with PMV suggest that the primary ventricular contractility was preserved. Therefore, the LV responds well to the preload increase after mitral valve opening. Additionally, the reduction of peripheral arteriolar resistance after the procedure can also contribute to improvement of LV ejection fraction.

By multivariate analysis, we conclude that the only variable that correlated with this increase in LV ejection fraction was an increase in cardiac index. Although this index and LV ejection fraction evaluate different forms of LV function, the determinants of both variations correlated. As the heart rate did not vary significantly with the procedure, we can conclude that the important determinants of the increase in cardiac index and LV ejection fraction were the increase in LV end-diastolic volume and pressure with the procedure.

Study limitations

This study has some limitations. The calculation of cardiac index and LV ejection fraction by 3D echocardiography was at different times. The first was made during the procedure and 3D echocardiography measurements were performed 24 hours later. Ideally these measures should be carried out simultaneously. In addition, there is substantial variability in 3D measurements, especially when images qualities are suboptimal as in routine practice. Speckle tracking strain to assess LV contractility was not used in this study. However, all hemodynamic parameters that could influence the preload and afterload conditions in MS after PMV were analyzed.

Clinical implications

Our results however confirm the fact that the vast majority of patients undergoing PMV present significant clinical improvement. The opening of the valve produces a reduction in left atrial pressure at rest and effort and the LV responds well improving its function. However, about 6% of patients undergoing successful PMV remain mostly symptomatic⁵². Our findings suggested that we cannot attribute this to an incipient systolic dysfunction; therefore, other causes should be investigated.

CONCLUSIONS

The baseline LV ejection fraction is lower in MS patients compared to controls and it increases after PMV correlating with elevation in cardiac index. The predictors of long-term events were post procedure mean transvalvular gradient and mitral valve area, and changes in the ventricular function were not associated with adverse outcome.

REFERENCES

1. Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet*. 2005 Jul 9-15; 366(9480):155-68.
2. Seckeler MD, Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clin Epidemiol*. 2011; 3:67-84.

3. Jackson SJ, Steer AC, Campbell H. Systematic review: estimation of global burden of non-suppurative sequelae of upper respiratory tract infection: rheumatic fever and post-streptococcal glomerulonephritis. *Trop Med Int Health*. 2011 Jan; 16(1):2-11.
4. Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *Lancet*. 2012 Mar 10; 379(9819):953-64.
5. Remenyi B, Wilson N, Steer A, Ferreira B, Kado J, Kumar K, *et al*. World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease—an evidence-based guideline. *Nat Rev Cardiol*. 2012 May; 9(5):297-309.
6. Sliwa K, Carrington M, Mayosi BM, Zigiriadis E, Mvungi R, Stewart S. Incidence and characteristics of newly diagnosed rheumatic heart disease in urban African adults: insights from the heart of Soweto study. *Eur Heart J*. 2010 Mar; 31(6):719-27.
7. Beaton A, Okello E, Lwabi P, Mondo C, McCarter R, Sable C. Echocardiography screening for rheumatic heart disease in Ugandan schoolchildren. *Circulation*. 2012 Jun 26; 125(25):3127-32.
8. Chandrashekhar Y, Westaby S, Narula J. Mitral stenosis. *Lancet*. 2009 Oct 10; 374(9697):1271-83.
9. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, *et al*. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003 Jul; 24(13):1231-43.
10. Iung B, Nicoud-Houel A, Fondard O, Hafid A, Haghghat T, Brochet E, *et al*. Temporal trends in percutaneous mitral commissurotomy over a 15-year period. *Eur Heart J*. 2004 Apr; 25(8):701-7.
11. Tuzcu EM, Block PC, Griffin BP, Newell JB, Palacios IF. Immediate and long-term outcome of percutaneous mitral valvotomy in patients 65 years and older. *Circulation*. 1992 Mar; 85(3):963-71.
12. Mittal SR, Goozar RS. Echocardiographic evaluation of left ventricular function in pure mitral stenosis. *Int J Card Imaging*. 2000 Feb; 16(1):29-33.
13. Gash AK, Carabello BA, Cepin D, Spann JF. Left ventricular ejection performance and systolic muscle function in patients with mitral stenosis. *Circulation*. 1983 Jan; 67(1):148-54.
14. Lee YS, Lee CP. Ultrastructural pathological study of left ventricular myocardium in patients with isolated rheumatic mitral stenosis with normal or abnormal left ventricular function. *Jpn Heart J*. 1990 Jul; 31(4):435-48.
15. Snyder RW, 2nd, Lange RA, Willard JE, Glamann DB, Landau C, Negus BH, *et al*. Frequency, cause and effect on operative outcome of depressed left ventricular ejection fraction in mitral stenosis. *Am J Cardiol*. 1994 Jan 1; 73(1):65-9.
16. Ozer N, Can I, Atalar E, Sade E, Aksoyek S, Ovunc K, *et al*. Left ventricular long-axis function is reduced in patients with rheumatic mitral stenosis. *Echocardiography*. 2004 Feb; 21(2):107-12.
17. Wisenbaugh T, Essop R, Middlemost S, Skoularigis J, Sareli P. Excessive vasoconstriction in rheumatic mitral stenosis with modestly reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 1992 Nov 15; 20(6):1339-44.
18. Liu CP, Ting CT, Yang TM, Chen JW, Chang MS, Maughan WL, *et al*. Reduced left ventricular compliance in human mitral stenosis. Role of reversible internal constraint. *Circulation*. 1992 Apr; 85(4):1447-56.

19. Dogan S, Aydin M, Gursurer M, Dursun A, Onuk T, Madak H. Prediction of subclinical left ventricular dysfunction with strain rate imaging in patients with mild to moderate rheumatic mitral stenosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006 Mar; 19(3):243-8.
20. Buyukkaya S, Buyukkaya E, Arslan S, Aksakal E, Sevimli S, Gundogdu F, *et al.* Evaluation of left ventricular long-axis function in cases of rheumatic pure mitral stenosis with atrial fibrillation. *Tex Heart Inst J.* 2008; 35(1):22-7.
21. Ozdemir AO, Kaya CT, Ozcan OU, Ozdol C, Candemir B, Turhan S, *et al.* Prediction of subclinical left ventricular dysfunction with longitudinal two-dimensional strain and strain rate imaging in patients with mitral stenosis. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2010 Apr; 26(4):397-404.
22. Bilen E, Kurt M, Tanboga IH, Kaya A, Isik T, Ekinci M, *et al.* Severity of mitral stenosis and left ventricular mechanics: a speckle tracking study. *Cardiology.* 2011; 119(2):108-15.
23. Guven S, Sen T, Tufekcioglu O, Gucuk E, Uygur B, Kahraman E. Evaluation of left ventricular systolic function with pulsed wave tissue Doppler in rheumatic mitral stenosis. *Cardiol J.* 2014; 21(1):33-8.
24. Pamir G, Ertas F, Oral D, Gumus H, Omurlu K, Karaoguz R. Left ventricular filling and ejection fraction after successful percutaneous balloon mitral valvuloplasty. *Int J Cardiol.* 1997 May 23; 59(3):243-6.
25. Fawzy ME, Choi WB, Mimish L, Sivanandam V, Lingamanaicker J, Khan A, *et al.* Immediate and long-term effect of mitral balloon valvotomy on left ventricular volume and systolic function in severe mitral stenosis. *Am Heart J.* 1996 Aug; 132(2 Pt 1):356-60.
26. Tischler MD, Sutton MS, Bittl JA, Parker JD. Effects of percutaneous mitral valvuloplasty on left ventricular mass and volume. *Am J Cardiol.* 1991 Oct 1; 68(9):940-4.
27. Yasuda S, Nagata S, Tamai J, Ishikura F, Yamabe T, Kimura K, *et al.* Left ventricular diastolic pressure-volume response immediately after successful percutaneous transvenous mitral commissurotomy. *Am J Cardiol.* 1993 Apr 15; 71(11):932-7.
28. 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.
29. Krishnamoorthy KM, Dash PK. Factors affecting immediate changes in cardiac output following balloon mitral valvulotomy: the role of pulmonary hemodynamics. *J Heart Valve Dis.* 2009 Mar; 18(2):128-34.
30. Sengupta SP, Amaki M, Bansal M, Fulwani M, Washimkar S, Hofstra L, *et al.* Effects of percutaneous balloon mitral valvuloplasty on left ventricular deformation in patients with isolated severe mitral stenosis: a speckle-tracking strain echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014 Jun; 27(6):639-47.
31. Dorosz JL, Lezotte DC, Weitzenkamp DA, Allen LA, Salcedo EE. Performance of 3-dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012 May 15; 59(20):1799-808.

32. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, *et al.* 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2008 Oct 7; 118(15):e523-661.
33. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, *et al.* Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Dec; 18(12):1440-63.
34. Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM, Block PC, Palacios IF. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. *Br Heart J*. 1988 Oct; 60(4):299-308.
35. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, *et al.* Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Jan; 22(1):1-23; quiz 101-2.
36. Bhan A, Kapetanakis S, Monaghan MJ. Three-dimensional echocardiography. *Heart*. 2010 Jan; 96(2):153-63.
37. Jacobs LD, Salgo IS, Goonewardena S, Weinert L, Coon P, Bardo D, *et al.* Rapid online quantification of left ventricular volume from real-time three-dimensional echocardiographic data. *Eur Heart J*. 2006 Feb; 27(4):460-8.
38. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan; 28(1):1-39 e14.
39. Eng MH, Salcedo EE, Quaife RA, Carroll JD. Implementation of real time three-dimensional transesophageal echocardiography in percutaneous mitral balloon valvuloplasty and structural heart disease interventions. *Echocardiography*. 2009 Sep; 26(8):958-66.
40. Sebag IA, Morgan JG, Handschumacher MD, Marshall JE, Nesta F, Hung J, *et al.* Usefulness of three-dimensionally guided assessment of mitral stenosis using matrix-array ultrasound. *Am J Cardiol*. 2005 Oct 15; 96(8):1151-6.
41. Anwar AM, Attia WM, Nosir YF, Soliman OI, Mosad MA, Othman M, *et al.* Validation of a new score for the assessment of mitral stenosis using real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010 Jan; 23(1):13-22.
42. Rifaie O, Esmat I, Abdel-Rahman M, Nammias W. Can a novel echocardiographic score better predict outcome after percutaneous balloon mitral valvuloplasty? *Echocardiography*. 2009 Feb; 26(2):119-27.
43. Yamamoto K, Ikeda U, Mito H, Fujikawa H, Sekiguchi H, Shimada K. Endothelin production in pulmonary circulation of patients with mitral stenosis. *Circulation*. 1994 May; 89(5):2093-8.

44. Colle JP, Rahal S, Ohayon J, Bonnet J, Le Goff G, Besse P, *et al.* Global left ventricular function and regional wall motion in pure mitral stenosis. *Clin Cardiol.* 1984 Nov; 7(11):573-80.
45. Esteves WA, Lodi-Junqueira L, Fonseca Neto CP, Tan TC, Nascimento BR, Mehrotra P, *et al.* The impact of right ventricular stroke work on B-type natriuretic peptide levels in patients with mitral stenosis undergoing percutaneous mitral valvuloplasty. *J Interv Cardiol.* 2013 Oct; 26(5):501-8.
46. Lock JE, Khalilullah M, Shrivastava S, Bahl V, Keane JF. Percutaneous catheter commissurotomy in rheumatic mitral stenosis. *N Engl J Med.* 1985 Dec 12; 313(24):1515-8.
47. Erturk M, Aksu HU, Celik O, Uzun F, Akgul O, Pusuroglu H, *et al.* Evaluation of the effect of mitral stenosis severity on the left ventricular systolic function using isovolumic myocardial acceleration. *Cardiol J.* 2014; 21(4):442-8.
48. Yu CM, Lin H, Yang H, Kong SL, Zhang Q, Lee SW. Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation.* 2002 Mar 12; 105(10):1195-201.
49. Pouleur AC, le Polain de Waroux JB, Pasquet A, Gerber BL, Gerard O, Allain P, *et al.* Assessment of left ventricular mass and volumes by three-dimensional echocardiography in patients with or without wall motion abnormalities: comparison against cine magnetic resonance imaging. *Heart.* 2008 Aug; 94(8):1050-7.
50. Wunderlich NC, Beigel R, Siegel RJ. Management of mitral stenosis using 2D and 3D echo-Doppler imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013 Nov; 6(11):1191-205.
51. Schlosshan D, Aggarwal G, Mathur G, Allan R, Cranney G. Real-time 3D transesophageal echocardiography for the evaluation of rheumatic mitral stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011 Jun; 4(6):580-8.
52. Orange SE, Kawanishi DT, Lopez BM, Curry SM, Rahimtoola SH. Actuarial outcome after catheter balloon commissurotomy in patients with mitral stenosis. *Circulation.* 1997 Jan 21; 95(2):382-9.

6 CONCLUSÕES

Este estudo avaliou pela primeira vez a função sistólica do VE por meio da ecocardiografia tridimensional em portadores de EM antes e 24 horas após a VMPCB. Esse método possui vantagens perante a ecocardiografia convencional. Além desta avaliação, realizou-se análise concomitante dos parâmetros hemodinâmicos durante essas fases, procurando correlacionar essas alterações. Essa comparação foi fundamental para analisar outros fatores hemodinâmicos que pudessem influenciar a FEVE, em especial a pré-carga e a pós-carga.

A partir dos resultados apresentados, pôde-se concluir:

- a) Em nossa amostra, a FEVE pela ecocardiografia tridimensional na EM, apesar de estar em níveis significativamente abaixo da dos controles normais, ainda foi mantida dentro dos níveis da normalidade. Também, como a pressão diastólica final do VE esteve em níveis normais antes do procedimento e o índice de trabalho do VE em níveis abaixo da normalidade, isso sugere que a função sistólica estava normal nesta amostra e que o fato de estar em níveis abaixo dos controles se deveu à baixa pré-carga.
- b) Depois de 24 horas, a VMPCB exibiu significativa melhora da FEVE, com seus valores atingindo níveis similares aos dos controles. Apesar da elevação significativa da pressão diastólica final do VE com o procedimento, esta não atingiu níveis que indicassem disfunção ventricular. Aliado a isso, o procedimento não produziu aumento do índice de trabalho do VE e os níveis séricos de BNP reduziram-se, mostrando boa adaptação do VE com o aumento abrupto da sua pré-carga.
- c) A VMPCB produziu significativa redução dos níveis séricos de BNP, tendo essa redução correlacionado com o aumento da FEVE em análise univariada.

- d) A VMPCB ocasionou significativa melhora nos parâmetros hemodinâmicos, porém a única variável que se correlacionou com o aumento da FEVE em análise multivariada foi o aumento do IC.
- e) A variação na FEVE não se correlacionou com eventos clínicos adversos a longo prazo, tendo esses eventos se correlacionado com fatores de sucesso imediato do procedimento (AVM e gradiente médio).

O fato de não ter sido realizada análise da função ventricular pelo *speckle tracking strain* não invalida nossos resultados, pois foi feita análise concomitante de todos os parâmetros hemodinâmicos que pudessem influenciar as condições de pré-carga e pós-carga na EM, o que não foi realizado nos estudos que avaliaram a função sistólica do VE nesta população por esse método.

Este é mais um dos trabalhos derivados de uma linha de pesquisa na área de Cardiologia tropical do programa de pós-graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, com vários estudos em andamento. As pesquisas estão sendo ampliadas, com ênfase atual na pesquisa de marcadores inflamatórios envolvidos em portadores de cardiopatia reumática crônica, sem evidências de febre reumática aguda. Também será iniciado um projeto em estenose mitral com o peptídeo atrial natriurético (ANP), além de pesquisas em outras valvulopatias.

REFERÊNCIAS

ABASCAL, V.M. *et al.* Prediction of successful outcome in 130 patients undergoing percutaneous balloon mitral valvotomy. **Circulation**, v. 82, p. 448-56, 1990.

ALFAKIH, K. *et al.* Assessment of ventricular function and mass by cardiac magnetic resonance imagin. **Eur Radiol**, v. 14, p. 1813-22, 2004.

ARORA, R. *et al.* Immediate and long- term results of balloon and surgical closed mitral valvotomy: a randomized comparative study. **Am Heart J**, v. 125, p. 1091-4, 1993.

BEKTAS, O. *et al.* Evaluation of Left ventricular systolic function with pulsed wave tissue doppler in rheumatic mitral stenosis. **J Am Coll Cardiol**, v. 62, n. 18_S2, p. C63-C63, 2013.

BEN FARHAT, M. *et al.* Percutaneous balloon versus surgical closed and open mitral commissurotomy: seven-year follow-up results of a randomized trial. **Circulation**, v. 97, p. 245-250, 1998.

BILEN, E. *et al.* Severity of mitral stenosis and left ventricular mechanics: a speckle tracking study. **Cardiology**, v. 119, n. 2, p. 108-15, 2011.

BOULETI, C. *et al.* Late results of percutaneous mitral commissurotomy up to 20 years development and validation of a risk score predicting late functional results from a series of 912 patients. **Circulation**, v. 125, p. 2119-2127, 2012.

BRAUNWALD, E. Valvular heart disease: a companion to Braunwald's heart disease. Philadelphia, Saunders/Elsevier, 2012, pp. 1490.

BUYUKKAYA, S. *et al.* Evaluation of left ventricular long-axis function in cases of rheumatic pure mitral stenosis with atrial fibrillation. **Tex Heart Inst J**, v. 35, n. 1, p. 22-7, 2008.

37

CARAPETIS, J.R. *et al.* The global burden of group A streptococcal diseases. **Lancet Infect Dis**, v. 5, p. 685-694, 2005.

CARDOSO, L.F. *et al.* Immediate and late results of percutaneous mitral valve repair in patients with mitral stenosis. **Arq Bras Cardiol**, v. 94, n. 3, p. 383-90, 406-13, Mar. 2010.

CARDOSO, L.F. *et al.* Mitral valvuloplasty by balloon catheter. Early results and one-year follow-up. **Arq Bras Cardiol**, v. 58, n. 6, p. 445-51, Jun. 1992.

CHEN, C.R. *et al.* Long-term results of percutaneous mitral valvuloplasty with the Inoue balloon catheter. **Am J Cardiol**, v. 70, n. 18, p. 1445-8, Desc. 1992.

CHEN, C.R. *et al.* Percutaneous mitral valvuloplasty with a single rubber-nylon balloon (Inoue balloon): long-term results in 71 patients. **Am Heart J**, v. 120, n. 3, p. 561-8, Sep. 1990.

COCKCROFT, D.W.; GAUT, M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. **Nephron**, v. 16, n. 1, p. 31-41, 1976.

COLLE, J.P. *et al.* Global left ventricular function and regional wall motion in pure mitral stenosis. **Clin Cardiol**, V. 7, p. 573, 1984.

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

DOGAN, S. *et al.* Prediction of subclinical left ventricular dysfunction with strain rate imaging in patients with mild to moderate rheumatic mitral stenosis. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 19, n. 3, p. 243-8, Mar. 2006.

DOROSZ, J.L. *et al.* Performance of 3-dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. **J Am Coll Cardiol**, v. 59, n. 20, p. 1799-808, May 15 2012.

ERTURK, M. *et al.* Evaluation of the effect of mitral stenosis severity on the left ventricular systolic function using isovolumic myocardial acceleration. **Cardiol J**, v. 21, n. 4, p. 442-48, 2014.

ESTEVEZ, W. *et al.* The impact of right ventricular stroke work on B-type natriuretic peptide levels in patients with mitral stenosis undergoing percutaneous mitral valvuloplasty. **Erv Cardiol**, v. 26, n. 5, p. 501-8, Oct. 2013.

FAWZY, M.E. *et al.* Immediate and long-term effect of mitral balloon valvotomy on left ventricular volume and systolic function in severe mitral stenosis. **Am Heart J**, v. 132, n. 2 Pt 1, p. 356-60, Aug. 1996.

FAWZY, M.E. *et al.* Seventeen years' clinical and echocardiographic follow up of mitral balloon valvuloplasty in 520 patients, and predictors of long-term outcome. **J Heart Valve Dis**, v. 16, p. 454-460, 2007.

FELDMAN, T.; HERRMANN, H.C.; INOUE, K. Technique of percutaneous transvenous mitral commissurotomy using the Inoue balloon catheter. **Cathet Cardiovasc Diagn**, v. 29 (suppl), p. 26-34, 1994.

GAASCH, W.H.; FOLLAND, E.D. Left ventricular function in rheumatic mitral stenosis. **Eur Heart J**, v. 12 (Suppl), p. 66-69, 1991.

GASH, A.K. *et al.* Left ventricular ejection performance and systolic muscle function in patients with mitral stenosis. **Circulation**, v. 67, p. 148-154, 1983.

GILBERT, J.C.; GLANTZ, S.A. Determinants of left ventricular filling and of the diastolic pressure-volume relation. **Circ Res**, v. 64, p. 827-852, 1989.

GOLBASI, Z. *et al.* Increased levels of high sensitive C-reactive protein in patients with chronic rheumatic valve disease: evidence of ongoing inflammation. **Eur J Heart Fail**, v. 4, n. 5, p. 593-5, Oct. 2002.

GUILHERME, L. *et al.* Human heart-infiltrating T-cell clones from rheumatic heart disease patients recognize both streptococcal and cardiac proteins. **Circulation**, v. 92, n. 3, p. 415-20, Aug. 1^o. 1995.

GUILHERME, L.; RAMASAWMY, R.; KALIL, J. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: genetics and pathogenesis. **Scand J Immunol**, v. 66, n. 2-3, p. 199-207, Aug.-Sep. 2007.

GUVEN, S. *et al.* Evaluation of left ventricular systolic function with pulsed wave tissue Doppler in rheumatic mitral stenosis. **Cardiol J**, v. 21, n. 1, p. 33-8, 2014.

HORWITZ, L.D. *et al.* Left ventricular function in mitral stenosis. **Chest**, v. 64, p. 609-614, 1973.

INOUE, K. *et al.* Clinical application of transvenous mitral commissurotomy by a new balloon catheter. **J Thorac Cardiovasc Surg**, v. 87, p. 394-402, 1984.

INOUE, K. Percutaneous transvenous mitral commissurotomy using the Inoue balloon. **Eur Heart J**, v. 12 (suppl), p. 99-108, 1991.

IUNG, B. *et al.* A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on valvular heart disease. **Eur Heart J**, v. 13, p. 1231-1243, 2003.

IUNG, B. *et al.* Temporal trends in percutaneous mitral commissurotomy over a 15-year period. **Eur Heart J**, v. 25, p. 701-707, 2004.

JAMES, K.R. *et al.* Blood volume and brain natriuretic peptide in congestive heart failure: a pilot study. **Am Heart J**, v. 150, n. 5, p. 984-986, 2005.

JAMES, E. *et al.* Percutaneous catheter commissurotomy in rheumatic mitral stenosis. **N Engl J Med**, v. 313, p. 1515-1518, 1985.

KRISHNAMOORTHY, K.M.; DASH, P.K. Factors affecting immediate changes in cardiac output following balloon mitral valvulotomy: the role of pulmonary hemodynamics. **J Heart Valve Dis**, v. 18, n. 2, p. 128-34, Mar. 2009.

MAEDA, K. *et al.* 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**, v. 135, p. 825-32, 1998.

MAISEL, A.S. *et al.* Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. **N Engl J Med**, v. 347, p. 161-7, 2002.

MANOVEL, A. *et al.* Assessment of left ventricular function by different speckle-tracking software. **Eur J Echocardiogr**, v. 11, n. 5, p. 417-21, 2010.

MATHIAS, W. Manual de ecocardiografia. Barueri, SP: Manole, 2007. p. 39-43.

MEHMET, T.S. The effect of percutaneous balloon mitral valvuloplasty on N-terminal- Pro B-type natriuretic peptide plasma levels in mitral stenosis. **Int Heart J**, v. 48, p. 579-590, 2007.

MITTAL, S.r.; GOOZAR, R.S. Echocardiographic evaluation of left ventricular function in pure mitral stenosis. **Int J Card Imaging**, v. 16, n. 1, p. 29-33, Feb. 2000.

MUKOYAMA, M. *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**, v. 87, p. 1402-12, 1991.

NAKAGAWA, O. *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**, v. 96, p. 1280-7, 1995.

NESSER, H.J. *et al.* Quantification of left ventricular volumes using three-dimensional echocardiographic speckle tracking: Comparison with mri. **Eur Heart J**, v. 30, p. 1565-73, 2000.

NISHIMURA, R. *et al.* 2014 AHA/ACC Valvular Heart Disease Guideline. **J Am Coll Cardiol**, n. 63, p. e-57-185, 2014.

NUNES, M. *et al.* The echo score revisited: impact of incorporating commissural morphology and leaflet displacement to the prediction of outcome for patients undergoing percutaneous mitral valvuloplasty. **Circulation**, v. 129, p. 886-895, 2015.

OPIE, L.H. Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. *In*: LIBBY, P. *et al.* (eds.). **Heart disease: A textbook of cardiovascular Medicine**. 8. ed., Philadelphia, Elsevier Saunders, 2008, pp. 509-539.

ORRANGE, S.E. *et al.* Actuarial outcome after catheter balloon commissurotomy in patients with mitral stenosis. **Circulation**, v. 95, n. 2, p. 382-9, Jan. 21 1997.

OTTO, C.M.; BONOW, R. **Valvular heart disease**. Saunders Elsevier, Philadelphia, EUA. 3. ed., 2009.

OTTO, C.M. (ed). **The clinical practice of echocardiography**. Philadelphia, Saunders/Elsevier, 2007, pp. 481-501.

OZDEMIR, A.O. *et al.* Prediction of subclinical left ventricular dysfunction with longitudinal two-dimensional strain and strain rate imaging in patients with mitral stenosis. **Int J Cardiovasc Imaging**, v. 26, n. 4, p. 397-404, Apr. 2010.

OZER, N. *et al.* Left ventricular long-axis function is reduced in patients with rheumatic mitral stenosis. **Echocardiography**, v. 21, n. 2, p. 107-12, Feb. 2004.

PALACIUS, I.F. Percutaneous mitral balloon valvotomy for patients with mitral stenosis. **Curr Opin Cardiol**, v. 9, n. 2, p. 164-75, Mar. 1994.

PAMIR, G. *et al.* Left ventricular filling and ejection fraction after successful percutaneous balloon mitral valvuloplasty. **Int J Cardiol**, v. 59, n. 3, p. 243-6, May 1997.

POULEUR, A.C. *et al.* Assessment of left ventricular mass and volumes by three-dimensional echocardiography in patients with or without wall motion abnormalities: Comparison against cine magnetic resonance imaging. **Heart**, V. 94, p. 1050-7, 2008.

POURAFKARI, L. *et al.* Changes in serum NT-Pro BNP and left atrial BNP levels after percutaneous transvenous mitral commissurotomy in sinus rhythm versus atrial fibrillation. **J Cardiovasc Thorac Res**, v. 6, n. 3, p. 175-9, 2014.

41

RAZZOLINI, R. *et al.* Acute changes in left ventricular function after percutaneous transluminal mitral valvuloplasty. **Heart Vessels**, v. 11, n. 2, p. 86-91, 1996.

ROWE, J.C. *et al.* The course of mitral stenosis without surgery: ten- and twenty-year perspective; **Ann Intern Med**, v. 52, n. 4, p. 741-749, 1960.

SAMPAIO, R.O. *et al.* Rheumatic heart disease: 15 years of clinical and immunological follow-up. **Vasc Health Risk Manag**, v. 3, n. 6, p. 1007-17, 2007.

SENGUPTA, S.P. *et al.* Effects of percutaneous balloon mitral valvuloplasty on left ventricular deformation in patients with isolated severe mitral stenosis: a speckle-tracking strain echocardiographic study. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 27, n. 6, p. 639-47, 2014.

SHANG, Y.P. *et al.* 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**, v. 14, n. 4, p. 453-9, Jul. 2005.

SHOEN, F.J.; SJT. JOHN SUTTON, M. Contemporary pathologic considerations in valvular disease. *In*: VIRMANI, R.; ATKINSON, J.B.; FEUOGLIO, J.J. (eds). **Cardiovascular pathology**. Philadelphia, W.B. Saunders, 1991, p. 334.

SUDOH, T. *et al.* Brain natriuretic peptide-32: N-terminal six amino acid extended form of brain natriuretic peptide identified in porcine brain. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 155, n. 2, p. 726-32, Sep. 15, 1988.

TAKIGIKU, K. *et al.* Normal range of left ventricular 2-dimensional strain. **Circ J**, v. 76, n. 11, p. 2623-32, 2012.

TARASOUTCHI, F. *et al.* Diretriz Brasileira de Valvopatias. **Arq Bras Car**, v. 97, n. 5, Supl. 1, Nov. 2011.

TEICHHOLZ, L.E. *et al.* Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic- angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. **Am J Cardiol**, v. 37, p. 7-11, 1976.

TISCHLER, M.D. *et al.* Effects of percutaneous mitral valvuloplasty on left ventricular mass and volume. **Am J Cardiol**, v. 68, n. 9, p. 940-4, Oct. 1991.

TOMAI, F. *et al.* Twenty year follow-up after successful percutaneous balloon mitral valvuloplasty in a large contemporary series of patients with mitral stenosis. **Int J Cardiol**, v. 177, Issue 3, p. 881-885, 2014.

TRIPOSKIADIS, F. *et al.* Effect of atrial fibrillation on exercise capacity in mitral stenosis. **Am J Cardiol**, v. 76, p. 282-286.

WHO. World Health Organization. **Rheumatic fever and rheumatic heart disease**: report of a WHO expert consultation on rheumatic fever and rheumatic heart disease. World Health Organization. Geneva: 2004.

WILKINS, G.T. *et al.* Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. **Br Heart J**, v. 60, p. 299-308, 1988.

YASUDA, S. *et al.* Left ventricular diastolic pressure-volume response immediately after successful percutaneous transvenous mitral commissurotomy. **Am J Cardiol**, v. 71, n. 11, p. 932-7, Apr. 15 1993.

YU, C.M. *et al.* Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failure and diastolic dysfunction. **Circulation**, v. 105, p. 1195-201, 2002.

ANEXO E APÊNDICES

Anexo A – Parecer ético



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

Parecer nº. ETIC 528/08

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

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 19 de novembro de 2008, o projeto de pesquisa intitulado **"Avaliação das funções ventriculares esquerda e direita imediatamente após a realização da valvuloplastia mitral percutânea em portadores de estenose mitral reumática"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

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


Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido

TÍTULO: Comportamento das funções ventriculares esquerda e direita imediatamente após a realização da valvuloplastia mitral percutânea em portadores de estenose mitral reumática.

INTRODUÇÃO

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

OBJETIVO

Avaliar a função do ventrículo esquerdo e do direito imediatamente após a abertura da valva mitral com um cateter (“desobstrução da valva”).

RESUMO

A estenose mitral é uma doença que acomete a válvula mitral, uma válvula existente no coração, ocasionada pela doença reumática (“reumatismo infeccioso”). Existe nessa doença redução da abertura da válvula mitral, ocasionando falta de ar e/ou sobrecarga ao coração. Quando essa lesão é importante, está indicada ou a cirurgia (faz-se um corte no peito sob anestesia geral e corrige-se o problema) ou, como em seu caso, faz-se essa correção por meio de um cateter, sob anestesia local, com a mesma taxa de sucesso que a cirurgia, porém um método menos invasivo. Antes e após esse procedimento iremos realizar ecocardiograma transtorácico (feito externamente) e durante a realização da valvuloplastia faremos algumas medidas das pressões no seu coração e colheremos duas amostras de seu sangue, pelos próprios cateteres.

PROCEDIMENTO

Sua participação neste estudo requer que você compareça ao Hospital das Clínicas da UFMG, como seria normal acontecer independentemente da participação no estudo. Antes e depois da valvuloplastia, você realizará ecocardiograma transtorácico, exame praticamente indolor e inócuo. A valvuloplastia é um procedimento necessário para o seu caso, mesmo se você não participasse deste estudo. A diferença será que, durante a realização deste procedimento, faremos algumas medidas das pressões com um cateter em seu coração, que também seriam necessárias você participando ou não deste estudo. Durante a valvuloplastia, iremos colher duas amostras do seu sangue, de pequena quantidade, que serão colhidas dos próprios cateteres, sem necessidade de outra punção, não acarretando, portanto, algum desconforto adicional.

DESCONFORTO

O ecocardiograma, você já o realizou, é um exame inócuo, podendo ocasionar apenas discreto dolorimento no tórax devido à compressão do transdutor, sendo geralmente muito bem tolerado. A valvuloplastia é um procedimento feito sob anestesia local, também usualmente bem tolerado, sendo que você poderá sentir desconforto apenas durante a punção para anestesia. As medidas das pressões e coleta do sangue não ocasionarão qualquer desconforto.

BENEFÍCIOS

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

CONFIDENCIALIDADE

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

DESLIGAMENTO

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

CONTATO COM PESQUISADOR

Pode ser feito pelo telefone xxxxx ou xxxxx (Setor de Cardiologia Hospital das Clínicas da UFMG). Caso tenha alguma dúvida sobre os seus direitos como paciente de pesquisa, você deverá ligar para o Comitê de Ética e Pesquisa Humana, Av. Pres. Antônio Carlos, 6.627- Unidade Administrativa II - 2º andar - sala 2005, CEP: 31270-901 - BH-MG, Telefax (31) xxxx - *email*: coep@prpq.ufmg.br

CONSENTIMENTO

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

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____

Ass. do paciente ou responsável:

Ass. da 1ª testemunha:

Ass. da 2ª testemunha:

Ass. do pesquisador:

Apêndice B – Protocolo: estenose mitral pré/pós-plastia

Identificação

Nome:		Idade:	Data:
Rua:		Cidade:	
Telefone:	Contato:	Superfície Corpórea:	
Data de nascimento:	Sexo: 1- M 2- F	Cor: 1-Parda 2-Branca	3-Negra

Exame clínico

Classe Funcional	1- Classe I	2- Classe II	3- Classe III	4- Classe IV
Sinais de IVD	1- Ausente			2- Presente
Medicamentos	Diuréticos	1- Sim	2- Não	
	Digital	1- Sim	2- Não	
	Amiodarona	1- Sim	2- Não	
	Betabloqueador	1- Sim	2- Não	
	Anticoagulante	1- Sim	2- Não	
	IECA	1- Sim	2- Não	
	Outros	1- Sim	2- Não	
Freq. cardíaca	() BPM			
PA sistólica	() mmHg			
PA diastólica	() mmHg			
Ausculta cardíaca	B1 hiperfonética		1- Sim	2- Não
	P2 hiperfonética		1- Sim	2- Não
	Estalido abertura mitral		1- Sim	2- Não
	Sopro regurgitativo mitral		1- Sim	2- Não
	Sopro regurgitativo tricúspide		1- Sim	2- Não
	Ruflar holodiastólico		1- Sim	2- Não
	B3 de VD		1- Sim	2- Não

Exames complementares

ECG Ritmo	1- Sinusal	2- F.A.	3- Outro
Rx de tórax	Índice cardiotorácico	1- Normal	2- Aumentado
	Átrio esquerdo	1- Normal	2- Aumentado
	Ventrículo esquerdo	1- Normal	2- Aumentado
	Átrio direito	1- Normal	2- Aumentado
	Ventrículo direito	1- Normal	2- Aumentado
	Redistribuição do fluxo pulmonar	1- Ausente	2- Presente

Ecocardiograma pré-VMP

Ecocardiograma pós-VMP (Data da plastia:---/---/---)

Nome:			Data do Eco:	
VD:	AE:	VES:	SIV:	FE:
AO:	VED:	PP:	FS:	
Área valvar mitral	PHT:	Planimetria:		
Gradiente transmitral	Máximo	Médio		
Regurgitação Mitral - PISA	ERO (cm ²)	Volume regurgitante (mL)		
Classificação da RM	1-ausente/leve	2- moderada	3-grave	

Avaliação do ventrículo direito pós-plastia				
Excursão do anel tricúspide (mm)		(.....) mm		
Índice de Tei	A:	B:	Índice:	
VD- doppler tecidual	E' (cm/s)	A' (cm/s)	S (cm/s)	
Hipocinesia ao bidimen.	1- Ausente	2- leve	3-moderada	4-grave
IT (vel. Máx.(m/s)	(.....) m/s			
PSAP (mmHg)	(.....) mmHg			
Regurgitação tricúspide	1- Ausente	2- Leve	3- moderada	4- grave
Disfunção sistólica de VD	1- Ausente	2- Leve	3- moderada	4-grave
Comentários:				

MEDIDAS DURANTE A VALVOPLASTIA MITRAL PRECUTÂNEA

1: Dados hemodinâmicos pré-punção do septo interatrial (SIA)

Frequencia cardíaca:			
Capilar pulmonar:			
Artéria pulmonar:	Sistólica:	Diastólica:	Média:
Ventrículo direito:	Sistólica:	Diastólica inicial:	Diastólica final:
Átrio direito:			
Ventrículo esquerdo:	Sistólica:	Diastólica inicial:	Diastólica final:
Aorta:	Sistólica:	Diastólica:	Média:
Débito cardíaco (L/ min)			
Índice cardíaco (L/ min/m ²)			
Resistência vascular sistêmica (RVS):			
Índice de resistência vascular sistêmica (iRVS):			
Resistência vascular pulmonar (RVP)			
Índice de resistência vascular pulmonar (iRVP)			
Índice de trabalho do VE:			
Índice de trabalho do VD:			

2: Dados hemodinâmicos pós-valvoplastia mitral

Frequencia cardíaca:			
Capilar pulmonar:			
Artéria pulmonar:	Sistólica:	Diastólica:	Média:
Ventrículo direito:	Sistólica:	Diastólica inicial:	Diastólica final:
Átrio direito:			
Ventrículo esquerdo:	Sistólica:	Diastólica inicial:	Diastólica final:
Aorta:	Sistólica:	Diastólica:	Média:
Débito cardíaco (L/ min)			
Índice cardíaco (L/ min/m ²)			
Resistência vascular sistêmica (RVS):			
Índice de resistência vascular sistêmica (iRVS):			
Resistência vascular pulmonar (RVP)			
Índice de resistência vascular pulmonar (iRVP)			
Índice de trabalho do VE:			
Índice de trabalho do VD:			

Dados laboratoriais

BNP	Pré-VMP	Pós- VMP
-----	---------	----------