UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

RAFAEL ALEXANDRE MENEGUZ MORENO

Preditores prognósticos no longo prazo após valvuloplastia mitral percutânea em pacientes com estenose valvar mitral reumática

São Paulo
2020

RAFAEL ALEXANDRE MENEGUZ MORENO

Preditores prognósticos no longo prazo após valvuloplastia mitral percutânea em pacientes com estenose valvar mitral reumática

Dissertação apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, entidade associada da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Programa de Medicina/Tecnologia e Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. José de Ribamar Costa Junior

São Paulo

2020

Nome: MORENO, Rafael Alexandre Meneguz

Título: Preditores prognósticos no longo prazo após valvuloplastia mitral percutânea em pacientes com estenose valvar mitral reumática

Dissertação apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, entidade associada da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Moreno, Rafael Alexandre Meneguz

Preditores prognósticos no longo prazo após valvuloplastia mitral percutânea em pacientes com estenose valvar reumática / Rafael Alexandre Meneguz Moreno. – São Paulo, 2020.

Tese (doutorado)-Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia Universidade de São Paulo
Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. José de Ribamar Costa Junior

Descritores: 1. Valvuloplastia com Balão. 2. Prognóstico 3. Estenose da Valva Mitral. 4. Cardiopatia Reumática.

USP/IDPC/Biblioteca/105/20

DEDICATÓRIA

A Deus, sempre presente em todos os momentos de minha vida.

À memória dos meus avôs e avós (*in memorian*), Deolindo, Djalma, Alcides e Mathilde.

Aos meus pais Djaldino e Lucinda, exemplos de amor, perseverança e trabalho, e maiores incentivadores de minha busca pelo conhecimento, fornecendo apoio diário na dedicação aos estudos.

Ao meu irmão Daniel, companheiro que mesmo à distância nos últimos anos, nunca deixou de me apoiar e estimular os estudos.

À minha esposa Vanessa, companheira em todos os momentos e minha fonte de equilíbrio durante toda esta jornada.

À minha querida filha Maria Luísa, razão maior de minha alegria diária e objetivo final de minhas realizações.

Ao meu sobrinho e afilhado Gustavo, que traz alegria para toda a família, mesmo distante.

AGRADECIMENTOS

À minha esposa Vanessa, que conduziu com sabedoria, amor, paciência e dedicação nos muitos momentos que tive de me ausentar por conta desta e de outras jornadas, além de me apoiar de maneira irrestrita durante toda execução deste projeto.

Ao meu orientador e grande amigo, prof. Dr. José de Ribamar Costa Junior, por um dia ter visto em mim potencial para fazer parte desse e de vários outros projetos, por estar sempre disponível para discussões e esclarecimentos, além de servir de constante exemplo de trabalho e perseverança na realização de suas metas.

Ao meu mentor Dr. Alexandre Abizaid, ex-Diretor do Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia por seus sábios conselhos e orientações que ajudaram a me guiar ao longo desta jornada, além do constante estímulo à pesquisa em diversos projetos.

Ao Prof^{o}. Dr. J. Eduardo Rego Sousa, exemplo de dedicação e comprometimento, pioneiro na Cardiologia Intervencionista a nível mundial, com incentivo constante à ciência e busca de novas técnicas e conhecimentos.

À Prof^{a}. Dra. Amanda Guerra de Moraes Rego Sousa, pela sua dedicação e comprometimento à pós-graduação todos esses anos, permitindo a estrutura disponibilizada para que as teses pudessem ser executadas

À Dra. Nisia Gomes, do serviço de Valvopatias do Instituto Dante Pazzanese, sem à qual este projeto jamais seria possível, pelos ensinamentos, apoio e dedicação desde o início desse projeto, na época próxima de meu nascimento.

Aos colegas do serviço de Valvopatias do Instituto Dante Pazzanese, em especial À Dra. Auristela Ramos e à Dra. Zilda Meneghelo, sem às quais este projeto também não seria possível.

À Dra. Mercedes Maldonado, pela realização de praticamente todos os estudos ecocardiográficos dos pacientes relacionados à tese.

Aos meus colegas do serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese, Dr.

Fausto Feres, Dr. Sérgio Braga, Dr. César Esteves, Dr. Daniel Chamié, Dr. Ricardo Costa, Dr. Rodolfo Staico e Dr. Dimytri Siqueira pelos ensinamentos, apoio e amizade desde minha formação até a execução deste projeto.

Aos enfermeiros (as), técnicos (as) e auxiliares de enfermagem que tornam possível nosso trabalho diário no setor de Cardiologia Invasiva, de onde se originou esta pesquisa.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Sistema Integrado de Bibliotecas. *Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP – Parte IV (VANCOUVER)*. Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, Maria Cláudia Pestana, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Eliana Maria Garcia, Maria Fátia dos Santos, Maria Marta Nascimento, Suely Campos Cardoso. 3a ed. Revisada, ampliada e modificda. São Paulo: Sistema integrado de bibliotecas; 2016.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus.*

SUMÁRIO

SUMÁRIO

Lista de figuras

Lista de abreviaturas

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO 2

1.1 Considerações gerais 2

1.2 Epidemiologia 2

1.3 História natural da doença 5

1.4 Estenose mitral 6

1.5 Avaliação anatômica por imagem da valva mitral 6

1.6 Opções de tratamento 11

1.6.1 Prevenção da febre reumática 12

1.6.2 Tratamento clínico 12

1.6.3 Prevenção de tromboembolismo 13

1.6.4 Valvuloplastia mitral percutânea por balão 13

1.7 Resultados imediatos 15

1.8 Resultados no longo prazo 16

1.9 Escores de risco 17

1.10 Reestenose 18

2 OBJETIVOS 21

2.1 Objetivo geral 21

2.2 Objetivos específicos 21

3 METODOLOGIA 23

3.1 Coleta e tratamento estatístico dos dados 23

3.2 Desenho do estudo e seleção de pacientes 23

3.3 Técnica de valvuloplastia mitral percutânea por balão 24

3.4 Ecocardiografia com Doppler 25

3.5 Definições e desfechos do estudo 26

3.6 Seguimento 27

3.7 Análise estatística 27

3.8 Escore prognóstico 28
4 RESULTADOS 30
4.1 Resultados intra-hospitalares 30
4.2 Seguimento no longo prazo (15 anos) 36
4.3 Seguimento no muito longo prazo (até 24 anos) 38
4.4 Reestenose 41
5 DISCUSSÃO 44
5.1 Resultados imediatos 45
5.2 Resultados no longo prazo 48
5.3 Escores preditores 49
5.4 Reestenose 52
6 LIMITAÇÕES 55
7 CONCLUSÕES 57
REFERÊNCIAS 59
APÊNDICES 75
ANEXOS 83

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma do estudo. n = número de pacientes. VMPB = valvuloplastia mitral percutânea por balão 24

Figura 2 - Número de procedimentos de valvuloplastia mitral percutânea por balão realizados anualmente durante 24 anos em um único centro 32

Figura 3 - Taxas de sucesso do procedimento (VMPB) distribuídas ao longo dos anos, focadas na diferença de tercis (A) e na distribuição da média de idade dos pacientes ao longo dos 24 anos de experiência (B). VMPB = valvuloplastia mitral percutânea por balão 34

Figura 4 - Nomograma evidenciando prognóstico preditor individual de sucesso imediato após VMPB. Os pontos são atribuídos para cada fator de risco, desenhando uma linha fictícia para cima a partir dos valores correspondentes para cada ponto. A soma total de pontos para os quatro fatores de risco (240 pontos) é plotada na linha "total de pontos" e pode ser usada para prever o sucesso imediato para o indivíduo que se submeterá à VMPB. VMPB = valvuloplastia mitral percutânea por balão 35

Figura 5 - *Receiving operation curve* (ROC) representando o ponto de máxima sensibilidade e especificidade preditor de resultados subótimos após VMPB. VMPB = valvuloplastia mitral percutânea por balão 36

Figura 6 - Nomograma evidenciando prognóstico no longo prazo (15 anos de seguimento) em pacientes com estenose mitral reumática submetidos à VMPB com sucesso. Os pontos são atribuídos para cada fator de risco, desenhando uma linha fictícia para cima a partir dos valores correspondentes para cada ponto. A soma total de pontos para os fatores de risco (160 pontos) é plotada na linha "total de pontos" e pode ser usada para prever o sucesso no longo prazo para o indivíduo após VMPB com sucesso (A). O número total de pontos para 5 fatores pode ser usado para prever com precisão a mortalidade em 15 anos para o paciente individual que se submete a VMPB. Curva evidenciando probabilidade do desfecho

primário ao longo de 15 anos de seguimento, de acordo com o escore estimado pelo nomograma e número total de pontos (B). VMPB = valvuloplastia mitral percutânea por balão 38

Figura 7 - Desfechos no muito longo prazo. Curva de Kaplan-Meier mostrando sobrevida livre de eventos (A), livre de mortalidade por todas as causas (B) e livre de reintervenção (C) ao longo de 24 anos de seguimento para pacientes submetidos a VMPB com sucesso. VMPB = valvuloplastia mitral percutânea por balão ... 39

Figura 8 - Gradientes diastólicos transmitrais máximos e médios. Box-plot mostrando redução e manutenção nas médias estimadas dos valores de gradiente diastólico transmitral máximo (A) e médio (B) com o tempo após VMPB com sucesso ao longo de 24 anos. VMPB = valvuloplastia mitral percutânea por balão 40

Figura 9 - Curvas de Kaplan-Meier mostrando sobrevida livre de eventos ao longo dos 24 anos em relação à classe funcional NYHA (A) e escore de Wilkins (B). NYHA = classificação funcional de dispneia da *New York Heart Association*..... 41

Figura 10 - Taxa de incidência acumulada de reestenose no seguimento de muito longo prazo (24 anos) 42

LISTA DE TABELAS

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características basais e periprocedimento dos pacientes submetidos a valvuloplastia mitral percutânea por balão 30

Tabela 2 - Características intra e pós procedimento dos pacientes submetidos a valvuloplastia mitral percutânea por balão 31

Tabela 3 - Análise multivariada para preditores de sucesso imediato após valvuloplastia mitral percutânea por balão 33

Tabela 4 - Análise multivariada para preditores de eventos no longo prazo (15 anos) após valvuloplastia mitral percutânea por balão 37

Tabela 5 - Análise multivariada para preditores de eventos no muito longo prazo (24 anos) após valvuloplastia mitral percutânea por balão 40

Tabela 6 - Análise multivariada para preditores pré-procedimento de reestenose no muito longo prazo (24 anos)..... 42

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

2D	bidimensional
3D	tridimensional
AE	átrio esquerdo
AHA	*American Heart Association*
AVM	área valvar mitral
cm^2	centímetros quadrados
DCR	doença cardíaca reumática
EM	estenose mitral
ESC	*European Society of Cardiology*
EACTS	*European Association for Cardio-Thoracic Surgery*
ETE	ecocardiografia transesogáfica
ETT	ecocardiografia transtorácica
FA	fibrilação atrial
FR	febre reumática
GAS	estreptococo β-hemolítico do grupo A de Lancefield
GDM	gradiente diastólico transmitral máximo
GDm	gradiente diastólico transmitral médio
IC	intervalo de confiança
IM	insuficiência mitral

mmHg	milímetros de mercúrio
ms	milissegundos
NYHA	*New York Heart Association*
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	*odds ratio* (razão dos riscos)
PAP	pressão arterial pulmonar
RMC	ressonância magnética cardíaca
ROC	*receiver operating characteristic*
RR	risco relativo
TC	tomografia computadorizada
VE	ventrículo esquerdo
VM	valva mitral
VMPB	valvuloplastia mitral percutânea por balão

RESUMO

RESUMO

Moreno RAM. Preditores prognósticos no longo prazo após valvuloplastia mitral percutânea em pacientes com estenose valvar mitral reumática [qualificação]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, entidade associada da Universidade de São Paulo; 2020.

Nesta dissertação foram avaliados os resultados e preditores prognósticos no longo prazo após valvuloplastia mitral percutânea por balão (VMPB), tratamento preferido para pacientes com estenose mitral reumática sintomática grave e anatomia adequada. Todos os pacientes consecutivos com valva mitral sem intervenção prévia que foram submetidos à VMPB com sucesso entre 1987 e 2010 foram incluídos. O desfecho primário foi o combinado de mortalidade por todas as causas, necessidade de cirurgia de troca valvar mitral ou redilatação até 24 anos. Considerando os 1.582 pacientes consecutivos submetidos a VMPB, o sucesso imediato foi alcançado em 90,9% (1.438 pacientes). Os preditores independentes de sucesso imediato incluíram o menor tamanho do átrio esquerdo [OR (Razão dos riscos): 0,96; IC (intervalo de confiança) de 95%: 0,93-0,99; p = 0,045)], Wilkins-score ≤ 8 (OR: 1,66; IC 95%: 0,48-0,93; p = 0,02), menor idade (OR: 0,97; IC 95%: 0,96-0,99; p = 0,006) e menor gradiente transmitral médio pré-procedimento (OR: 0,93; IC 95%: 0,86-0,96; p = 0,009). A acompanhamento de longo prazo (mediana de 8,3 anos; média de 15,6 anos) foi obtido em 79,1% dos casos de sucesso. A incidência do desfecho primário foi de 19,1% (IC 95%: 17,0%-21,1%). As taxas de mortalidade geral, necessidade de cirurgia valvar mitral ou nova VMPB foram de 0,6% (IC 95%: 0,3%-1,2%), 8,3% (IC 95%: 7,0%-9,9%) e 10,0% (95% IC: 8,5%-11,7%), respectivamente. Na análise multivariada, classe funcional *New York Heart Association* III ou IV [RR (risco relativo): 1,62; IC 95%: 1,26-2,09; p < 0,001); maior idade (RR: 0,97; IC 95%: 0,96-0,98; p = 0,028)] e área valvar mitral ≤ 1,75 cm^2 após o procedimento (RR: 1,67; IC 95%: 1,28-2,11; p = 0,028) foram preditores independentes do desfecho primário. A incidência acumulada de reestenose no longo dos 24 anos foi de aproximadamente 26%. Em conclusão, no seguimento no muito longo prazo, mais de 75% dos pacientes apresentaram manutenção de bons resultados. A previsão de resultados favoráveis tardios é multifatorial e fortemente determinada pela idade, gravidades dos sintomas prévios e área valvar mitral pós-procedimento.

Palavras-chave: Estenose da valva mitral. Doença reumática. Dilatação com balão. Evolução clínica. Seguimento no longo prazo.

ABSTRACT

ABSTRACT

Moreno RAM. Long-term prognostic predictors after percutaneous mitral balloon commissurotomy in patients with rheumatic mitral valve stenosis. [thesis]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, entidade associada da Universidade de São Paulo; 2020.

In this dissertation, there were evaluated the long-term results and predictors after percutaneous balloon mitral comissurotomy (PMBC), the preferred treatment for patients with severe symptomatic rheumatic mitral stenosis and favorable anatomy. All consecutive patients without mitral valve intervention who underwent successful PMBC between 1987 and 2010 were included. The primary endpoint was the composite of mortality from all causes, need for mitral valve replacement surgery or redilatation for up to 24 years. Considering the 1,582 consecutive patients undergoing PMBC, immediate success was achieved in 90.9% (1,438 patients). Independent predictors of immediate success included small left atrium size [OR (odds ratio): 0.96; 95% CI (confidence interval): 0.93-0.99; p = 0.045)], Wilkins-score ≤ 8 (OR: 1.66; 95% CI: 0.48-0.93; p = 0.02), lower age (OR: 0.97; 95% CI: 0, 96-0.99; p = 0.006) and lower pre-procedure mean transmitral gradient (OR: 0.93; 95% CI: 0.86-0.96; p = 0.009). Long-term follow-up (median 8.3 years; mean 15.6 years) was obtained in 79.1% of successful cases. The incidence of primary outcome was 19.1% (95% CI: 17.0%-21.1%). The rates of general mortality, need for mitral valve surgery or new PMBC were 0.6% (95% CI: 0.3%-1.2%), 8.3% (95% CI: 7.0%-9.9%) and 10.0% (95% CI: 8.5%-11.7%), respectively. In the multivariate analysis, New York Heart Association functional class III or IV [RR (relative risk): 1.62; 95% CI: 1.26-2.09; p <0.001); older age (RR: 0.97; 95% CI: 0.96-0.98; p = 0.028)] and mitral valve area ≤ 1.75 cm^2 after the procedure (RR: 1.67; 95 CI %: 1.28-2.11; p = 0.028) were independent predictors of primary outcome. The accumulated incidence of restenosis over 24 years was approximately 26%. In conclusion, in long-term follow-up, more than 75% of the patients maintained good results. The prediction of favorable late results is multifactorial and strongly determined by age, severity of previous symptoms and post-procedure mitral valve area.

Keywords: Mitral valve stenosis. Rheumatic disease. Balloon dilation. Clinical evolution. Long-term follow-up.

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Considerações gerais

A febre reumática (FR) aguda é um processo inflamatório auto-imune que se desenvolve como sequela de uma infecção cutânea ou faringoamigdalite por estreptococo β-hemolítico do grupo A de Lancefield [1]. A incidência de FR aguda nas últimas cinco décadas diminuiu acentuadamente no mundo ocidental.[2] Em todo o mundo, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que existam 15,6 milhões de casos de doença cardíaca reumática (DCR) com 470.000 novos casos agudos de FR que ocorrem anualmente. Aproximadamente 60% desses pacientes desenvolverão DCR, e cerca de 1,5% desses pacientes morrem de complicações da doença a cada ano, e isso poderia ser evitado com o tratamento agudo adequado da infecção estreptocócica.[3-5]

A febre reumática leva a cardite e valvulite e, como parte da resposta à valvulite mitral, tanto espessamento como a fusão das comissuras da valva mitral (VM) se desenvolvem, e isto resulta em folhetos restritos com estreitamento do orifício da VM. A cardite reumática é a manifestação mais importante e grave da doença, pois pode ocasionar lesão valvar irreversível, muitas vezes incapacitante, evoluindo com DCR e constitui a principal etiologia da estenose mitral (EM).[5, 6] Da mesma maneira, a progressão da lesão valvar reumática pode ser minimizada por meio da profilaxia secundária realizada, prioritariamente, com a administração regular da penicilina G benzatina.[7]

O processo reumático também afeta o aparelho subvalvar resultando na fusão de cordas tendíneas e músculos papilares. Outras etiologias de EM (degenerativa, congênita, doenças infiltrativas, doenças inflamatórias, doença cardíaca carcinóide ou alterações da valva mitral induzidas por drogas) são raras e normalmente comissurais, e a lesão necessária para indicar um procedimento de valvuloplastia mitral percutânea por balão (VMPB) geralmente não está presente nestes casos.

1.2 Epidemiologia

A epidemiologia da doença cardíaca valvular em geral é difícil de estudar porque a maioria dos casos de doença valvar é crônica e frequentemente assintomática. A simples detecção de sopros cardíacos carece de sensibilidade e especificidade. Portanto, a avaliação da verdadeira prevalência de valvopatias requer a realização de ecocardiografia sistemática em

uma população específica. Essas restrições são responsáveis pelo pequeno número de séries que permitem estimar com precisão a prevalência de valvopatias em geral.[8]

Diversas séries baseadas na população mundial em geral, incluindo resultados de exames ecocardiográficos, estão disponíveis em vários países e permitem uma melhor compreensão do amplo espectro da doença valvular em geral, que apresenta importantes mudanças de perfil nas últimas décadas. Além disso, pesquisas específicas sobre doença valvular fornecem descrições mais acuradas da doença, em particular em relação à anatomia, mecanismos, gravidade e consequências, que têm uma forte influência na história natural da doença.

Existem grandes diferenças na epidemiologia da doença valvular entre países industrializados e em desenvolvimento, principalmente relacionadas a diferenças nas etiologias. Nos países industrializados, o aumento da prevalência de valvopatias com a idade reflete o predomínio das chamadas etiologias degenerativas. Embora amplamente utilizado, o termo "doença valvar degenerativa" engloba lesões heterogêneas quanto à fisiopatologia, envolvimento macroscópico e histológico das valvas. A etiologia da valvopatia pode ser verificada apenas por meio de análises ecocardiográficas prospectivamente definidas.[2]

A estimativa da prevalência global da doença valvular nos países industrializados depende de um estudo de base populacional. Dados publicados acerca da população europeia referem que neste continente, a DCR ainda representa até 22% das valvopatias, afetando principalmente jovens imigrantes ou idosos.[2]

Uma pesquisa denominada *Euro Heart Survey* na área de valvopatias não foi realizada em uma população epidemiologicamente representativa, mas foi planejada para avaliar prospectivamente as características clínicas e ecocardiográficas detalhadas de pacientes encaminhados ao hospital para o manejo de doença valvar. A mesma incluiu 5.001 pacientes, dos quais 72% tinham valvopatia em valva nativa e 28% tinham intervenção valvular prévia. Nesse estudo, 12% eram de pacientes com EM.[9]

Nos países em desenvolvimento, a EM reumática continua sendo a doença cardíaca valvar mais comum. Estudos utilizando triagem ecocardiográfica demonstraram que a prevalência de DCR é significativamente subestimada.[10, 11] Em um centro sul-africano, a DCR ainda representava 72% das doenças valvulares em 2006-2007. Dos 344 pacientes com DCR, 59% tinham insuficiência mitral (IM), 37% insuficiência aórtica, 30% EM e 9% estenose aórtica. A mediana de idade ao diagnóstico foi de 43 anos e 68% eram mulheres.[12] Essa predominância de cardiopatia reumática é consequência da incidência sustentada de FR aguda, estimada entre 5 e 50 por 100.000 por ano em países em desenvolvimento.[13] Doenças

valvares degenerativas também são menos frequentes nestes países devido à menor expectativa de vida.

Considerando a acurácia limitada do exame clínico para o diagnóstico precoce de DCR, o ecocardiograma emergiu como uma importante ferramenta epidemiológica. A maioria dos estudos epidemiológicos sobre a prevalência de cardiopatia reumática crônica baseia-se na triagem clínica sistemática (quadro clínico e ausculta cardíaca) de crianças em idade escolar, muitas vezes acompanhada de confirmação do diagnóstico pela ecocardiografia. Tais estudos relatam taxas de prevalência de valvopatia reumática entre 1 e 7 casos por 1.000 indivíduos.[14] A incidência de casos de cardiopatia reumática recém-diagnosticados em pacientes com idade > 14 anos foi de 23,5 casos por 100.000 indivíduos por ano.[12] Os fatores de risco para as cardiopatias reumáticas são amplamente relacionadas ao status socioeconômico, como atestado pela influência da desnutrição e superlotação.[15] Entretanto, estudos baseados em triagem clínica subestimam a real prevalência de lesões anatômicas valvares.

Uma triagem ecocardiográfica sistemática de 5.847 crianças em idade escolar em um país asiático e africano levou a taxas de prevalência de 21,5 e 30,4 por 1.000 crianças, e as taxas correspondentes foram 2,2 e 2,3 por 1.000, respectivamente, quando se leva em conta a triagem clínica. Os critérios ecocardiográficos foram recentemente propostos e têm um valor diagnóstico melhor do que os critérios clínicos da OMS.[16] Em uma pesquisa recente na Turquia sobre 1.300 pacientes hospitalizados em 42 centros em 2009, as doenças cardíacas reumáticas foram responsáveis por 46% de todas as doenças valvares, seguidas pelas etiologias degenerativas em 29%. A média de idade foi de 57 anos e 60% dos pacientes eram do sexo feminino.[17]

No Brasil, também os dados sobre a real prevalência da doença em nossa população são escassos. O maior estudo de triagem no Brasil é o Programa de Rastreamento de Valvopatia Reumática (PROVAR), implementado a partir do ano de 2014, cujo objetivo foi avaliar a prevalência e o padrão de DRC latente em escolares (de 5 a 18 anos) e comparar a efetividade da triagem entre escolas públicas, escolas particulares e centros de atenção primária em Minas Gerais. O estudo revelou uma prevalência ecocardiográfica de 42/1000 em análises preliminares. No entanto, escolas públicas de bairros carentes destacaram uma participação marginal (< 40%).[18, 19]

O estudo PROVAR utilizou dispositivos não-especializados e portáteis para a triagem ecocardiográfica de DCR, com interpretação remota por telemedicina, de acordo com os critérios de 2012 da Federação Mundial do Coração.[11] Ao longo de 26 meses, foram

analisados 12.048 estudantes selecionados em 52 escolas públicas (n = 10.901), 2 escolas particulares (n = 589) e 3 centros de atenção primária (n = 558). A prevalência geral de DRC foi de 4,0% limítrofe (n = 486) e 0,5% definitiva (n = 63), com taxas estatisticamente semelhantes entre escolas públicas (4,6%), escolas particulares (3,5%) e centros de atenção primária (4,8%) (p = 0,24). A prevalência foi maior em crianças ≥ 12 anos (5,3% versus 3,1%; p < 0,001) e meninas (4,9% versus 4,0%; p = 0,02). Somente a idade (OR: 1,12; IC 95%: 1,09-1,17; p < 0,001) foi independentemente associada à DCR.[20]

Em um interessante estudo observacional longitudinal do mesmo grupo que englobou 258 crianças e adolescentes com diagnóstico de febre reumática, baseado nos critérios de Jones, os pacientes foram acompanhados durante o período de dois a quinze anos. Foram avaliados 267 alunos e em apenas um (0,4%) diagnosticou-se DCR através da anamnese (história de cardite, artralgia e febre) e do exame físico pela presença de sopros regurgitativos mitral e aórtico. Por outro lado, utilizando o ecocardiograma doppler portátil, em 23 (8,6%) foi evidenciada IM leve e em um (0,4%) regurgitação aórtica de grau leve, com características definidas como não fisiológicas.[21] Dos 109 pacientes submetidos à avaliação ecocardiográfica doppler na fase aguda, 31 não apresentavam quadro clínico sugestivo de cardite, mas 17 (54,8%) deles mostravam lesão valvar ao ecocardiograma doppler (valvulite subclínica). Na fase crônica, 153 dos 258 pacientes tinham exame cardiovascular normal, mas 85 (55,5%) desses mostravam lesão valvar ao ecocardiograma doppler (valvopatia crônica subclínica). A involução das lesões valvares segundo a avaliação ecocardiográfica doppler foi menos frequente, ocorrendo em dez (25,0%) dos pacientes com valvulite leve e em apenas um (2,5%) daqueles com valvulite moderada, e em nenhum com valvulite grave.[21]

1.3 História natural da doença

A FR aguda causa pancardite e valvulite, e a IM constitui a anormalidade valvar mais comum nesse estágio inicial. Dessa forma, em pacientes muito jovens (< 10 anos de idade) apresenta-se predominantemente com IM isolada. No entanto, à medida que os pacientes envelhecem, as doenças mitrais e valvares aórticas mistas emergem como uma lesão valvar dominante à partir da segunda década de vida, e a EM reumática aumenta em prevalência.[22]

O processo patológico da FR resulta em progressão do espessamento, calcificação e comissura do folheto e/ou fusão do aparelho subvalvar, causando obstrução da VM.[23] Existe ainda variabilidade no padrão de patologia da VM em diferentes regiões endêmicas.

Embora o curso clínico da EM reumática seja altamente variável, uma progressão contínua da doença ao longo de muitos anos após a FR aguda é característica e espera-se que a AVM diminua cerca de 0,1 a 0,3 cm^2 por ano,[24] dependendo do risco individual, atividade reumática sub-clínica e/ou pelo fluxo turbulento gerado em cima de uma valva já deformada.[25] Logo após a FR aguda, a EM tende a progredir lentamente, seguida por um avanço mais acelerado que geralmente ocorre mais tardiamente na vida.[6]

Nos países onde a FR é endêmica, a progressão da doença pode ser particularmente rápida, levando à EM grave em adultos jovens e até mesmo em crianças. Três fatores de risco para progressão à doença crônica por VM foram identificados em um estudo prospectivo: a gravidade da cardite aguda, recorrências de FR e o baixo nível socioeconômico da mãe.[26] Um comprometimento relevante da anatomia da VM (definido por um escore de Wilkins ≥ 8) e um gradiente mitral de pico $\geq$ 10 mmHg também foram associados a uma progressão mais rápida da EM.[27] Enquanto isso, com a área da VM maior que 1,5 cm^2, os pacientes geralmente não são sintomáticos e sua sobrevida em 10 anos é boa.[28]

A manifestação clínica da EM geralmente ocorre quando há um aumento significativo no débito cardíaco e, portanto, maior fluxo transmitral, o que causa elevação do gradiente transvalvar em repouso. Isso pode ocorrer com gravidez, febre, arritmias, infecção, tireotoxicose ou mesmo exercício. A presença de fibrilação atrial (FA) no cenário de EM aumenta a taxa de eventos tromboembólicos em 18 vezes.[29] A principal causa de morte em pacientes com EM é a insuficiência cardíaca (em torno de 60% dos pacientes) e, em segundo lugar, complicações tromboembólicas (em torno de 20% dos pacientes). A ocorrência de sintomas geralmente indica um mau prognóstico se a EM permanecer sem tratamento.[6, 27, 28, 30, 31]

1.4 Estenose Mitral

A VM é uma valva bicúspide cuja patologia mais comum é a EM, definida como leve ou progressiva na presença de orifício valvar mitral estreito com área valvar maior que 1,5 cm^2, gradiente diastólico transmitral médio (GDm) < 10 mmHg e pressão sistólica arterial pulmonar (PAP) < 30 mmHg. A EM grave ou importante é definida por AVM de $\leq$ 1,5 cm^2, GDm $\geq$ 10 mmHg e PAP $\geq$ 30-50 mmHg, tempo de meia pressão diastólica $\geq$ 150 ms, aumento atrial esquerdo importante. A EM muito grave é caracterizada por uma AVM de 1,0 cm^2 e tempo de meia pressão $\geq$ 220 ms.[32-34]

A EM é a única doença cardíaca valvular nos países industrializados que ainda é causada por FR na maioria dos casos. Sua prevalência foi de 0,1% em um estudo populacional americano.[35] A EM degenerativa por calcificação do anel mitral e folhetos é frequentemente encontrada em pacientes idosos e pode estar associada à estenose aórtica, mas raramente causa estenose significativa desta valva. A progressão da EM é lenta, e a diminuição média da AVM é estimada em 0,01 cm^2 por ano. A taxa de progressão é altamente heterogênea: mais de 1 em cada 3 pacientes tem uma área valvar estável e outros experimentam uma redução anual entre 0,09 e 0,21 cm^2, a depender do tempo de seguimento e do tipo da população estudada, considerando que os pacientes mais jovens apresentam menor calcificação e progridem de forma mais lenta.[24, 36] A progressão é mais rápida em casos de comprometimento grave da anatomia valvular. Uma das complicações da EM no seguimento de longo prazo é o risco anual de 1-6% de eventos tromboembólicos, assim como surgimento de FA e principalmente sintomas de insuficiência cardíaca, o que pode afetar a morbimortalidade desses pacientes. Pacientes assintomáticos têm um bom prognóstico, com sobrevida em 20 anos superior a 80%. As taxas de sobrevida em dez anos variam de 30% a 60% após o início dos sintomas.[37]

Com relação à prevalência da doença em relação ao sexo, a EM aparentemente se mostra muito mais frequente em mulheres do que em homens. Em um grande estudo com avaliação de 24.000 ecocardiogramas, a EM reumática foi aproximadamente 4 vezes mais prevalente em mulheres, sem causa definida.[38]

Em relação à gravidez e DCR em regiões de baixa renda, ela é a maior causa de doença cardíaca no período gestacional. A maioria das gestantes se torna sintomática após 24 semanas, momento do pico de mudanças na hemodinâmica. O parto em condições ótimas em pacientes com DCR precisa de uma equipe especializada e multidisciplinar.[39]

Recentemente, um registro americano reportou os resultados de 390 gestantes com DCR e EM, e as mulheres com IM associada tiveram maiores taxas de complicações. Além disso, a EM é sabidamente um fator de risco independente para eventos adversos no período neonatal, se não tratada.[40, 41]

1.5 Avaliação anatômica por imagem da valva mitral

A ecocardiografia é atualmente a principal modalidade de imagem utilizada para avaliar a gravidade anatômica e as consequências hemodinâmicas da EM. Na maioria dos casos, a ecocardiografia transtorácica[42] é suficiente para avaliar a gravidade das valvopatias

mitrais e caracterizar sua morfologia.[43] Porém, alguns relatos indicam que a planimetria por ecocardiografia tridimensional (3D) é mais precisa e reprodutível do que a ecocardiografia bidimensional (2D).[44-46]

A ecocardiografia permite avaliação detalhada das patologias mitrais, extensão do envolvimento do aparelho mitral subvalvar e envolvimento concomitante de outras valvas.[43, 47, 48] A avaliação da VM inclui a avaliação da área valvar, os gradientes médios do doppler e a pressão da artéria pulmonar.[33, 49-51] A planimetria 2D da área valvar é realizada a partir da visão do eixo curto paraesternal quando a máxima abertura do orifício mitral em diástole é visualizada. Os GDM e GDm do doppler mitral também são calculados, sendo que o gradiente máximo, derivado do pico da velocidade mitral, é influenciado pela complacência do átrio esquerdo (AE) e função diastólica do ventrículo esquerdo (VE).[52] Entretanto, o gradiente médio da VM reflete com maior precisão a gravidade da EM. Os gradientes mitrais são altamente dependentes do fluxo e frequência cardíaca, já que é uma função de raiz quadrada do fluxo transvalvar. Assim, a frequência cardíaca e o débito cardíaco afetam significativamente o gradiente diastólico transmitral.[53]

A avaliação ecocardiográfica da anatomia e patologia da VM reflete a viabilidade e a probabilidade de sucesso da VMPB. O escore de Wilkins[54] é mais comumente usado para avaliação do aparelho valvar mitral durante o ecocardiograma transtorácico (ETT): o ecocardiograma 2D é utilizado para avaliar a mobilidade morfológica da válvula, flexibilidade, espessura, calcificação, fusão subvalvular, fusão comissural e calcificação. As características que determinam a adequação para VMPB foram usadas para desenvolver diferentes sistemas de pontuação.[54-59] Cada característica é classificada em uma escala de 1 a 4, resultando em uma pontuação máxima de 16. Uma pontuação maior que 8 sugere que a válvula pode não ser adequada para o procedimento de VMPB.

A avaliação do cálcio comissural[59] em relação principalmente à extensão da calcificação comissural é quantificada dando-se a cada meia comissura (anterolateral e posteromedial), com detecção de ecos luminosos de alta intensidade, uma pontuação de 1. A calcificação comissural pode, portanto, variar do grau 0 ao grau 4. O grau de cálcio intercomissural mostrou-se um preditor significativo de AVM pós-VMPB[60] com AVM > 1,5 cm^2 e sem IM significativa.[61] A utilidade é maior em pacientes com um escore de Wilkins ≤ 8, enquanto em pacientes com um escore > 8, o escore de cálcio não adiciona valor preditivo. Pacientes com grau de calcificação comissural 0/1 apresentam em geral AVM maiores e uma melhora mais significativa dos sintomas do que pacientes com grau 2/3.[43]

Com relação à avaliação da gravidade da EM, de acordo com as diretrizes/recomendações atuais para a prática clínica, uma abordagem multimodal que inclua o cálculo de AVM, a avaliação dos gradientes médios do doppler e as consequências hemodinâmicas (particularmente PAP) devem ser usadas para caracterizar a EM de forma adequada.[32-34]

Além disso, recomenda-se a avaliação de lesões valvares associadas, é importante avaliar a IM, já que a IM pré-procedimento ≥ 2+ está associada a resultados piores[62] e representa uma contraindicação relativa para a realização de VMPB.[32, 33] Portanto, a presença e a gravidade da IM devem ser cuidadosamente avaliadas antes de uma intervenção. Transtornos valvulares concomitantes são frequentemente associados com EM reumática e precisam ser avaliados. Embora incomum, a valva tricúspide também pode ser afetada.

Uma avaliação completa das características anatômicas da VM e patologia associada é de suma importância na avaliação pré-procedimento de pacientes com EM. A caracterização detalhada da morfologia da VM avaliada por ecocardiograma na maioria dos casos determinará as melhores opções de tratamento. As características ecocardiográficas típicas dos folhetos mitrais restritos são a aparência de *doming* ou *hockey-stick* do folheto mitral anterior e a imobilidade do folheto mitral posterior.[63, 64] Além disso, certas características, como mobilidade e flexibilidade dos folhetos, espessura do folheto, fusão comissural, calcificação comissural e extensão subvalvar do processo fibrótico, são usadas para determinar a extensão da doença DCR, a adequação para a VMPB e prognóstico do resultado após a VMPB, usando diferentes sistemas de pontuação.

Alguns sistemas de pontuação foram validados em séries maiores e podem ser úteis no processo de tomada de decisões na prática clínica diária.[54-60, 65, 66] Infelizmente, cada sistema é limitado pela reprodutibilidade variável, pois os escores são semi-quantitativos. Há uma tendência a subestimar a complexidade das lesões, particularmente no que diz respeito à extensão da doença subvalvular, pois pode ser difícil avaliar adequadamente o aparato mitral subvalvar e a ecocardiografia 3D pode ser muito útil nesse sentido. Até o momento, nenhum sistema de pontuação individual mostrou ser superior ao outro.

Dessa forma, os sistemas de pontuação devem ser utilizados apenas de forma complementar, como parte de uma avaliação ecocardiográfica abrangente da patologia e função da VM. Como há falta de uniformidade na aplicação desses sistemas de pontuação antes do VMPB, alguns intervencionistas consideram, ou até recomendam a VMPB para pacientes com EM quando a fusão comissural está presente e outras características clínicas

são favoráveis, mesmo se os sistemas de pontuação ecocardiográfica apresentarem resultados desfavoráveis.

O ecocardiograma transesofágico (ETE)[67] também é necessário quando a VM não pode ser adequadamente visualizada com ETT e antes de um procedimento percutâneo ou cirúrgico para excluir trombos intracardíacos.[67] O ETE prévio é útil para a triagem do trombo atrial esquerdo, apêndice atrial esquerdo ou contraste denso de ecocardiograma espontâneo, que são comuns em pacientes com EM, devido à estase sanguínea atrial esquerda e FA.[68] Ademais, uma ecocardiografia sob estresse pode ser útil em situações em que há discrepância entre as medidas do Doppler ecocardiográfico em repouso e os sintomas.[32, 33]

As atuais imagens de ETE e ETE 3D acrescentam informações morfológicas e fisiológicas mais detalhadas e, portanto, deveriam atualmente ser incluídas na avaliação de rotina da VM ou pelo menos antes do procedimento, uma vez que permite avaliar as comissuras de forma mais direta, o que é muito útil para entender a fusão assimétrica ou a calcificação das mesmas, além de cicatrizes subvalvulares, valvares e de folhetos, que são fatores importantes para o sucesso da VMPB.[69, 70]

O uso do ecocardigrama 2D tem três principais desvantagens que dificultam a execução de uma medição precisa: falta de visão geral estrutural total, aumentando o risco de erros de diagnóstico; uso de suposições e visualização mental no cálculo dos volumes, e a difícil reavaliação no seguimento, porque o plano deve estar no mesmo local e ângulo das medidas anteriores.[71]

Utilizando esse novo método de avaliação (ETE 3D), as novas diretrizes de ecocardiografia definem principalmente o risco de IM importante após VMPB como aferição de *vena contracta* $\geq 0{,}4\ cm^2$.[72]

Um estudo interessante sobre o tema apresenta a quantificação da VM com o ETE 3D como uma nova modalidade de avaliação da VM, relacionado à presença e quantificação de IM, menos dependente da variabilidade do operador, fornecendo dados sobre vários outros parâmetros não avaliados em outras modalidades.[73] Nesse contexto, um grupo indiano estudou a mesma modalidade para avaliar a IM relacionada após VMPB, e aplicou um sistema de pontuação durante o exame de rotina de ETE antes da VMPB, sugerindo que pode melhorar a seleção do paciente para a técnica, evitando dilatações subótimas ou troca de valva mitral após procedimento. Nesse estudo, nenhum dado ecocardiográfico, clínico ou hemodinâmico teve valor preditivo para o desenvolvimento de IM.[74]

Em se tratando de outros métodos de imagem, a experiência é ainda mais limitada, mas a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética cardíaca (RMC)

representam técnicas de imagem alternativas para a realização confiável de uma planimetria da VM, no caso de baixa qualidade de imagem ecocardiográfica, pode ser um método confiável para identificar e classificar a gravidade da EM.[75] Um estudo recente comparou a TC de 64 canais com ecocardiograma 2D e 3D e foi identificado uma melhor correlação entre a TC e o ecocardiograma 3D, ao comparar com a TC e o ecocardiograma 2D.[76]

Sempre que é observado calcificação no apêndice atrial, em exames de rotina, geralmente há EM associada. A calcificação na parede do átrio ou no apêndice é geralmente considerada um sinal prognóstico desfavorável. Na era atual, a TC raramente é realizada, pois a ecocardiografia ganhou amplo uso devido à sua portabilidade e ao fato de que não há nenhum risco associado ao uso da radiação.[75] A TC também pode ser útil para avaliar a doença arterial coronariana associada, além da avaliação de calcificação.[77]

É reportada uma forte concordância e excelente correlação referente a avaliação da AVM visualizada por ETE 3D, e indica que a RMC representa um método não-invasivo alternativo para avaliação da EM reumática com uma pequena variação inter e intra-observador, assim como o ecocardiograma 3D. Além disso, é uma excelente ferramenta para avaliação das variações do átrio esquerdo, quantificar volumes ventricualres, fração de ejeção e massa miocárdica,[42, 78-80] especialmente quando as avaliações de ETT e ETE são de qualidade abaixo do ideal.[81]

A AVM pela planimetria por ETT e RMC mostraram uma correlação muito forte. Em um estudo muito interessante sobre o tema, todas as medidas mostraram distribuição homogênea entre mais 2 desvios padrões. Os limites de concordância da AVM por planimetria entre os métodos foi de 0,11 cm^2 mostrou que a diferença entre duas técnicas era $\leq$ 0,1 cm^2.[82] Embora existam alguns dados sobre seu papel na avaliação de EM reumática, seu valor incremental tem sido a avaliação da gravidade da IM e a capacidade de prever resultados após intervenções valvares mitrais.[82, 83]

1.6 Opções de tratamento

O método e o momento ideais para tratar um paciente com EM são baseados em vários parâmetros clínicos, incluindo o status funcional dos pacientes, o risco cirúrgico individual, características anatômicas específicas da VM, doenças concomitantes e a experiência institucional.[32, 33]

1.6.1 Prevenção da febre reumática

A FR aguda pode ser prevenido principalmente na maioria dos casos quando as infecções por estreptococo β-hemolítico do grupo A de Lancefield (GAS) da faringe são diagnosticadas e adequadamente tratadas com antibióticos.[84] A faringite por GAS afeta predominantemente crianças entre 5 e 15 anos de idade. Como a FR recorrente está associadA à piora ou ao desenvolvimento de DCR, a prevenção da faringite recorrente com GAS é o método mais eficaz de prevenção de DRC grave. A profilaxia deve ser iniciada assim que a FR ou a DCR aguda for diagnosticada.[84] A recorrência de FR pode ocorrer mesmo quando uma faringite sintomática é tratada da forma ideal. Além disso, episódios recorrentes de FR podem ser assintomáticos e, portanto, os mesmos permanecem indetectáveis e os pacientes não tratados. Assim, a profilaxia secundária para FR deve ser dada continuamente por até 10 anos após o último ataque de FR ou até que o paciente tenha pelo menos 21 anos de idade para pacientes que tiveram cardite leve ou cicatrizada. No entanto, no cenário de dano valvular grave que resulta em insuficiência cardíaca ou cirurgia valvar, a profilaxia secundária de FR deve ser até os 40 anos ou vitalícia com a administração regular de penicilina G benzatina.[32]

1.6.2 Tratamento clínico

A terapia médica foca principalmente três aspectos da doença: a prevenção da recorrência de FR, a melhora dos sintomas e, a redução de eventos tromboembólicos. Deve-se notar que nenhum tratamento médico demonstrou ser capaz de retardar a progressão da EM, uma vez que a DCR da VM está presente. Em pacientes tratados clinicamente, é necessário um acompanhamento rigoroso para permitir uma intervenção oportuna, quando indicada. Exames clínicos e ecocardiográficos são recomendados a cada 3 a 5 anos em pacientes assintomáticos com EM leve a moderada (AVM > 1,5 cm^2). Se a AVM estiver entre 1 e 1,5 cm^2, o acompanhamento é recomendado a cada 1 a 2 anos em pacientes assintomáticos. Nos casos de pacientes com AVM < 1,0 cm^2 e em pacientes sintomáticos com EM grave (AVM < 1,5 cm^2), os mesmos devem ser submetidos a uma intervenção, seja ela cirúrgica ou por VMPB. Mesmo pacientes assintomáticos, qualquer evento precipitante, como infecção, exercício, anemia, gravidez ou a ocorrência de FA, pode levar a um agravamento dramático do quadro clínico.[3]

Em relação aos pacientes sintomáticos e com EM, as opções de tratamento médico incluem principalmente diuréticos para aliviar os sintomas de insuficiência cardíaca esquerda

e direita e betabloqueadores (ou bloqueadores dos canais de cálcio, como reguladores da frequência cardíaca) para prolongar o período de enchimento diastólico, especialmente em pacientes em ritmo sinusal que são sintomáticos durante o exercício, bem como em pacientes com FA e uma resposta ventricular alta. Em mulheres grávidas, os betabloqueadores são particularmente úteis, pois melhoram significativamente os sintomas e diminuem os gradientes médios e a pressão pulmonar na maioria dos pacientes.[85] Quanto aos pacientes com EM, a conversão para ritmo sinusal é superior à taxa de controle em pacientes com FA,[86] e a restauração do ritmo sinusal deve ser considerada levando-se em consideração vários fatores, incluindo a duração e resposta hemodinâmica à FA, tamanho do AE e episódios anteriores de FA e história de eventos embólicos.

1.6.3 Prevenção do tromboembolismo

Pacientes com EM não tratada apresentam alto risco de eventos tromboembólicos. Esse risco é ainda mais agravado naqueles com FA e eventos embólicos anteriores. A anticoagulação com antagonistas da vitamina K ou heparina é, portanto, uma indicação de classe I nas diretrizes em pacientes com EM e FA paroxística, persistente ou permanente, eventos embólicos anteriores ou um trombo visível ao exame de imagem, principalmente ao ecocardiograma.[33, 87] A eficácia dos agentes anticoagulantes orais não dependentes de vitamina K na prevenção de eventos tromboembólicos não foi estudada em pacientes com EM e é explicitamente não recomendada.[88, 89]

Em pacientes com EM e ritmo sinusal, é controverso se a anticoagulação no longo prazo deve ser dada com base no aumento do AE ou contraste espontâneo no ETE. A análise de risco-benefício não suporta claramente a terapia anticoagulante sistêmica, e apenas as diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia (do inglês *European Society of Cardiology*)/EACTS (*European Association for Cardio-Thoracic Surgery*) fornecem uma recomendação de classe IIa para esse grupo de pacientes. A combinação de um antiagregante plaquetário e anticoagulação oral de intensidade moderada mostrou resultados benéficos em um estudo randomizado, mas estes precisam ser confirmados e não são rotineiramente recomendados devido a um aumento do risco de sangramento.[90]

1.6.4 Valvuloplastia mitral percutânea por balão

A VMPB foi descrita pela primeira vez por Inoue et al. (1984),[91] como opção para

tratamento de pacientes com EM grave, de origem reumática. Em seguida, Al Zaibag et al. (1986)[92] passaram a usar a técnica do duplo-balão por via transeptal, tendo McKay et al. 1986)[93] e Palacios et al. (1986)[94] simplificado a técnica, ao realizar apenas uma punção do septo e dilatação subsequente do orifício para acomodar a passagem dos dois balões.

Entre as técnicas disponíveis na atualidade para dilatação da EM encontramos o duplo-balão convencional, mais utilizado no passado, o comissurótomo metálico de Cribier (1999),[95] o duplo-balão com guia único (sistema *Multi-Track*)[96, 97] e o balão de Inoue,[91] dispositivo mais utilizado atualmente.

Com relação à comissurotomia metálica, Cribier et al. (1999) desenvolveram um dispositivo de valvulotomia percutânea com um valvótomo metálico[98] em vez de um balão para abrir a VM, cujo princípio é basicamente semelhante ao dispositivo metálico (dilatador de Tubbs) usado por cirurgiões para comissurotomia mitral. A principal vantagem seria a possibilidade de ser reutilizado diversas vezes sem perda de desempenho após a reesterilização adequada e, portanto, com um custo reduzido. Outra potencial vantagem seria eficácia e tolerância com o aprimoramento da técnica resultante das propriedades mecânicas do dispositivo, que visam atuar principalmente nas comissuras.[95]

A técnica com o balão de Inoue[91] possui algumas vantagens quando comparada à do duplo-balão, pois apresenta tempo de procedimento menor, maior simplicidade, que permite sua realização por um único operador, e finalmente, posicionamento mais estável do balão no anel mitral. Atualmente, está comprovado que a AVM pós-VMPB é semelhante, independente da técnica utilizada.[99, 100]

Ao se avaliar um paciente com EM é preciso levar em consideração vários fatores para indicar o procedimento: classe funcional de dispneia da *New York Heart Association* (NYHA), a AVM, a anatomia valvar, determinada pelo escore ecocardiográfico proposto por Wilkins et al. (1988),[54] e as lesões valvares associadas. Algumas características podem favorecer melhor evolução: pacientes jovens, escore ecocardiográfico de Wilkins $\leq$ 8 pontos, ritmo sinusal, ausência de regurgitação mitral ou comissurotomia cirúrgica prévia ao procedimento[33].

A VMPB é a terapia de primeira linha para pacientes com EM de origem reumática, e um procedimento associado à baixa mortalidade.[50, 57, 101] Quando comparada à comissurotomia mitral cirúrgica, o uso do balão por técnica percutânea demonstra taxas de sucesso semelhantes ou até superiores, com índices de reestenose equivalentes aos do tratamento cirúrgico convencional.[67, 102] O procedimento é cada vez mais realizado em pacientes de idade mais avançada, válvulas mais deformadas e comorbidades associadas,

devido à melhor seleção de pacientes e avanços de tecnologia e técnica.[32, 50, 57, 103, 104]

Um interessante estudo publicado por Ben-Farhat et al. (1998)[105] avaliou de forma prospectiva e randomizada comparando os resultados de 7 anos de seguimento após VMPB com duplo-balão, comissurotomia mitral aberta e comissurotomia mitral fechada para o tratamento de EM grave com 90 pacientes (30 em cada grupo). A AVM aumentou muito mais com a VMPB do que com os outros métodos, e no seguimento de 7 anos a AVM foi semelhante e maior após VMPB e comissurototmia mitral aberta do que a comissurotomia mitral fechada, esta última também associado a maiores taxas de reestenose ao longo dos anos, piores dados hemodinâmicos imediatos e maiores taxas de estenose residual e necessidade de reintervenção. Oitenta e sete por cento dos pacientes após VMPB e 90% dos pacientes após cirurgia mitral aberta estavam em classe funcional NYHA I em comparação a apenas 33% dos pacientes submetidos a comissurotomia mitral fechada com comissurotomia.[105]

A eficácia da VMPB baseia-se no desmembramento da fusão das cúspides e, portanto, está relacionada diretamente à etiologia da EM. Desde a introdução do cateter-balão Inoue (1984),[91] a VMPB evoluiu como uma opção de tratamento seguro e eficaz para pacientes com EM[55, 106-111] e é atualmente considerada como a técnica de preferência para tratar definitivamente pacientes sintomáticos selecionados com EM reumática e características morfológicas e clínicas adequadas[32, 33] quando comparadas com abordagens cirúrgicas. No entanto, enquanto certas características estruturais da VM tendem a associar-se a melhores desfechos para VMPB, outros achados anatômicos de VM podem sugerir que a VMPB é menos eficaz ou mesmo contraindicado.

Ao longo dos últimos 30 anos, as indicações do procedimento se expandiram para incluir pacientes com anatomia valvar desfavorável como consequência de mudanças epidemiológicas na população de pacientes. A redução do período de hospitalização, a redução dos custos hospitalares e a baixa mortalidade são outras vantagens que tornaram este método extremamente atraente e uma alternativa à cirurgia. Após o procedimento, a melhoria imediata da área valvar e a sobrevivência sem eventos adversos em médio e longo prazo[93, 112, 113] são comparáveis à comissurotomia cirúrgica.[67, 114]

1.7 Resultados imediatos

Após todos esses anos, o escore de Wilkins continua sendo uma ferramenta essencial para selecionar melhores candidatos para VMPB. Nos primeiros anos de experiência, o

procedimento era predominantemente indicado para pacientes com escores ≤ 8, geralmente associados a excelentes resultados agudos. Progressivamente, com as melhorias na técnica e nos materiais, as indicações foram extrapoladas para populações com pontuação intermediária (entre 9 e 11), também com bons resultados.[54] No presente, os pacientes com pontuação alta (≥ 12) são ainda de preferência encaminhados para cirurgia cardíaca de troca de VM, a menos que sejam considerados de risco perioperatório elevado ou proibitivo.[32] Ademais, é interessante ter em mente que há uma curva de aprendizado a ser superada antes que a competência técnica seja alcançada. Um recente estudo transversal acerva de VMPB nos EUA relatou tendências de aumento de taxas de complicações periprocedimento, e uma redução progressiva da incidência do procedimento, de 1998 a 2010.[115]

Os resultados clínicos após VMPB não são apenas dependentes da anatomia valvar mitral, mas de uma série de fatores, incluindo características clínicas, parâmetros ecocardiográficos e estratégias de manejo intervencionista. Em outras grandes séries, idade mais avançada, AVM prévia menor, comissurotomia prévia, regurgitação mitral basal ou mesmo FA devem ser consideradas como preditores potenciais para resultados imediatos pobres com força preditiva similar à calcificação valvar.[1, 55, 62, 116, 117]

Em relação às diferentes técnicas, a VMPB realizada por técnica de balão de Inoue é a mais utilizada em todo o mundo, porque é mais rápida, menos laboriosa e requer menos tempo de fluoroscopia do que a técnica de duplo-balão, apresentando eficácia equivalente e com menores riscos periprocedimento.[118, 119]

1.8 Resultados no longo prazo

Embora numerosos estudos tenham documentado resultados favoráveis imediatos e de seguimento no médio prazo,[25, 91, 93, 104, 106, 120-126] os estudos de acompanhamento clínico e ecocardiográfico de longo prazo (> 10 anos) de VMPB são escassos.[1, 62, 99, 109, 119, 127-131] Além disso, poucos estudos com seguimento de mais de uma década estão disponíveis[129, 130, 132] e apenas um estudo relatou dados em uma grande população de pacientes submetidos a VMPB de 1987 a 2011 com um período médio de acompanhamento superior a 20 anos.[132]

Existe um interesse crescente nos estudos com resultados no longo prazo, uma vez que a VMPB é considerada a modalidade de tratamento padrão para pacientes com EM reumática. O resultado no longo prazo após a VMPB é determinado principalmente pelos resultados imediatos.[62] Os determinantes dos resultados no longo prazo após o VMPB parecem ser multifatoriais e variam em diferentes estudos e diferentes populações.[1, 62, 133, 134]

Hernandez et al. (1999), em um estudo com 561 pacientes, mostraram que mais de dois terços dos pacientes permaneceram em boas condições clínicas e sem qualquer evento adverso importante 7 anos após VMPB.[128] Bouleti et al. (2012) também demonstraram em outro estudo envolvendo 912 pacientes consecutivos submetidos a VMPB seguidos por até 20 ano que 30% ainda apresentou bons resultados no muito longo prazo.[132] Entre outros fatores, a idade do paciente, classes funcionais NYHA mais graves, AVM, comissurotomia cirúrgica anterior, escore de Wilkins > 8, GDm após VMPB, hipertensão pulmonar e a presença de FA foram preditores de desfechos desfavoráveis no longo prazo.[62, 134-137]

A idade é um preditor universal quando a mortalidade é escolhida como um dos desfechos primários, e pode explicar diferenças nas taxas de desfecho em estudos.[62, 130, 133] Fawzy et al. (2007) relataram uma taxa de sobrevida livre de eventos de 79% aos 10 anos e 43% aos 15 anos em pacientes relativamente mais jovens (média de idade de 31 ± 11 anos) e foram significativamente maiores entre pacientes com anatomia valvular favorável (88% aos 10 anos, 66% aos 15 anos). Os autores concluíram que a anatomia valvar pré-procedimento, a idade e a AVM pós-procedimento eram preditores de sobrevida livre de eventos.[129, 138, 139]

Em outro estudo, incluindo 1.024 pacientes com VMPB bem sucedida, Iung et al. (1999) relataram uma taxa de sobrevida livre de eventos (nova VMPB, troca de VM, morte de origem cardiovascular, classe funcional NYHA III ou IV) de 61% aos 10 anos, sendo que os preditores de resultados imediatos desfavoráveis foram idade, anatomia valvar desfavorável (maior calcificação, doença avançada do aparelho subvalvar, escore Wilkins ≥ 8), classes funcionais NYHA avançadas (III-IV), FA, AVM menor após VMPB, gradiente elevado e IM grau 2 ou mais após procedimento.[109]

No Brasil, em uma série brasileira de 325 pacientes foi publicada por Nunes et al. (2014), com um acompanhamento médio dos pacientes de 29 meses (variação de 0-146), a sobrevida livre de eventos no longo prazo foi fortemente determinada pelos resultados imediatos [*odds ratio* (OR): 5,38; IC 95% 3,22-8,98; p < 0,001)]. A sobrevida livre de eventos 5 anos de acompanhamento 71% em pacientes com bons resultados imediatos em comparação àqueles que presentaram resultado subótimo após VMPB. Preditores no longo prazo incluíram parâmetros clínicos, ecocardiográficos e hemodinâmicos.[66]

1.9 Escores de risco

Introduzida em 1988, a pontuação de Wilkins permanece como a ferramenta mais utilizada para selecionar candidatos adequados à VMPB. Esse escore foi desenvolvido com

base em apenas quatro características morfológicas ecocardiográficas pré-procedimento (mobilidade, calcificação, espessamento valvular e subvalvular) de 22 pacientes portadores de EM de origem reumática.[54] Posteriormente, outros escores, incluindo variáveis clínicas e outras variáveis ecocardiográficas, foram propostos para associação a desfechos após VMPB. No entanto, a maioria desses escores foi derivada de pequenas populações e/ou com tempo de seguimento limitado.

Anwar et al. (2010) propuseram um novo modelo de escore baseado em ecocardiografia 3D, que aumenta a detecção de calcificação e visualização da divisão comissural. Nesse estudo, os preditores de VMPB com sucesso foram a mobilidade dos folhetos valvares e o envolvimento do aparelho subvalvar (enquanto no escore de Wilkins foi o envolvimento do aparelho subvalvar e a calcificação dos folhetos).[65]

Mais recentemente, Nunes et al. (2014) propuseram um novo escore incluindo as variáveis ecocardiográficas identificadas por Anwar et al. (2010) e adicionaram características hemodinâmicas de base.[65, 66] Esse novo modelo de pontos na avaliação de parâmetros que melhor predizem resultados imediatos e de longo prazo após VMPB, foi chamado de *Echo Score Revisited*. Em termos de sucesso agudo, apenas as variáveis ecocardiográficas mostraram correlação com desfechos, incluindo o envolvimento do aparelho subvalvar e o menor deslocamento do folheto em diástole. Além disso, melhorou a classificação de risco em comparação ao escore de Wilkins (melhoria da reclassificação líquida 45,2%; $p < 0,0001$) e o desfecho no longo prazo.[66]

Na mesma linha de nossa pesquisa, Cruz-Gonzalez et al. (2009) elaboraram um escore multifatorial baseado em uma população relativamente grande (n = 1.085) e três anos de seguimento (distância interquartílica, 1.01-5.65 anos). Esse escore considerou características clínicas, ecocardiográficas e hemodinâmicas. Seis preditores independentes de sucesso da VMPB foram identificados: idade < 55 anos, classe funcional NYHA I e II, AVM prévia ≥ 1 cm^2, IM prévia < 2, escore ecocardiográfico ≤ 8 e sexo masculino. Este escore demonstrou maior sensibilidade e especificidade que o escore ecocardiográfico.[140]

1.10 Reestenose

A reestenose continua sendo a causa mais frequente de redilatação, cuja taxa de sucesso imediato é de aproximadamente 75%, apesar de um período mais curto sem eventos, quando comparado à VMPB *de novo*.[141] Numerosos preditores têm sido descritos, como idade, morfologia valvar mitral, arritmias pré-procedimento, comissurotomia cirúrgica prévia,

débito cardíaco, áreas valvares pré e pós-procedimento, pressão arterial pulmonar pós-procedimento e regurgitação mitral, bem como a experiência dos centros com o procedimento.[25, 125, 141-143]

O desenvolvimento de reestenose após VMPB com sucesso é uma questão desafiadora e já foi reportada que a mesma poderia ocorrer em até um ano após o procedimento com sucesso, podendo permanecer estável ao longo dos anos, ou piorar durante o seguimento.[124, 144] A reestenose é dependente do tempo,[128, 143, 145] com uma incidência varável de 4-39% descrita, de acordo com diferentes tempos de seguimento, tendendo a aumentar ao longo dos anos pós procedimento.[99, 113, 121, 124, 128, 146-148]

A observação da redução progressiva da AVM na EM de origem reumática com[128, 145, 149] ou sem VMPB[150, 151] pode inclusive questionar a definição atual de VMPB com sucesso.[134] Sabe-se que pacientes com EM e AVM de 1,5 cm^2 são normalmente considerados como estenose leve, e assintomáticos ou oligossintomáticos, de forma que esse é o valor estabelecido como limiar para o sucesso do procedimento.[120]

A falta de dados de seguimento ecocardiográfico regular e seguimentos de curta duração podem ter contribuído para esses fatores de confusão. Considerando a gradual deterioração da classe funcional e um risco mantido de possibilidade de cirurgia de troca valvar e nova redilatação após VMPB[62, 106, 152] com acentuada deterioração da classe funcional NYHA 5 anos após VMPB,[62, 152] um seguimento clínico mais longo é necessário para avaliar os preditores de reestenose após VMPB.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

- Investigar os preditores prognósticos de mortalidade, necessidade de redilatação e troca valvar cirúrgica, no longo prazo após valvuloplastia mitral percutânea por balão.

2.2 Objetivos secundários

- Determinar os preditores prognósticos imediatos do sucesso do procedimento, após valvuloplastia mitral percutânea por balão.

- Desenvolver um escore preditor de mortalidade, redilatação e troca valvar cirúrgica após valvuloplastia mitral percutânea por balão.

- Avaliar preditores de reestenose após o procedimento de valvuloplastia mitral percutânea por balão.

- Correlacionar o efeito da valvuloplastia mitral percutânea por balão com os sintomas dos pacientes de acordo com a classe funcional *New York Heart Association* após o procedimento, e ao longo dos anos.

METODOLOGIA

3 METODOLOGIA

Esta investigação foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, sendo o CAAE da Plataforma Brasil: 78945317.7.0000.5462.

Os dados foram registrados em formulários apropriados desenvolvidos para o estudo, armazenados em planilhas eletrônicas e em seguidas coletados diretamente do banco de dados.

Para finalidade de tabulação de dados, os pacientes foram identificados através do número de registro no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, de modo que sua identidade foi preservada durante o período de coleta de dados e por ocasião da divulgação dos resultados em veículos científicos apropriados.

O tamanho mínimo da casuística não foi formalmente calculado, uma vez que se trata de uma análise exploratória e retrospectiva.

3.1 Coleta e tratamento estatístico dos dados

Todos os procedimentos foram realizados segundo os preceitos da Declaração de Helsinki e Código de Nuremberg, respeitando as Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Res. CNS 196/96) do Conselho Nacional de Saúde, após o período da aprovação dessas normas.

3.2 Desenho do estudo e seleção de pacientes

Trata-se de um registro retrospectivo, unicêntrico, observacional de braço único, abrangendo todos os 1.915 pacientes consecutivos com EM de origem reumática grave recrutados e submetidos à VMPB entre 3 de agosto de 1987 e 19 de julho de 2010. A figura 1 apresenta o fluxograma dos pacientes incluídos e excluídos do estudo. Todos os dados foram coletados e registrados em um banco de dados dedicado. O estado clínico foi determinado de acordo com a classificação funcional de dispneia NYHA.

As indicações para VMPB estavam de acordo com as diretrizes no momento do procedimento: pacientes sintomáticos com EM moderada ou grave com morfologia valvar favorável, com base na avaliação ecocardiográfica, incluindo o escore de Wilkins ≤ 8;[54] pacientes assintomáticos com EM moderada a grave e hipertensão pulmonar ([pressão arterial pulmonar sistólica (PAP)] > 50 mmHg em repouso) com morfologia valvar favorável; e

pacientes sintomáticos com EM moderada ou grave, com morfologia valvar desfavorável, mas não elegíveis para cirurgia.

As contraindicações ao VMPB incluíram pacientes com IM moderada a grave ou trombo no átrio esquerdo.[32, 33, 55]

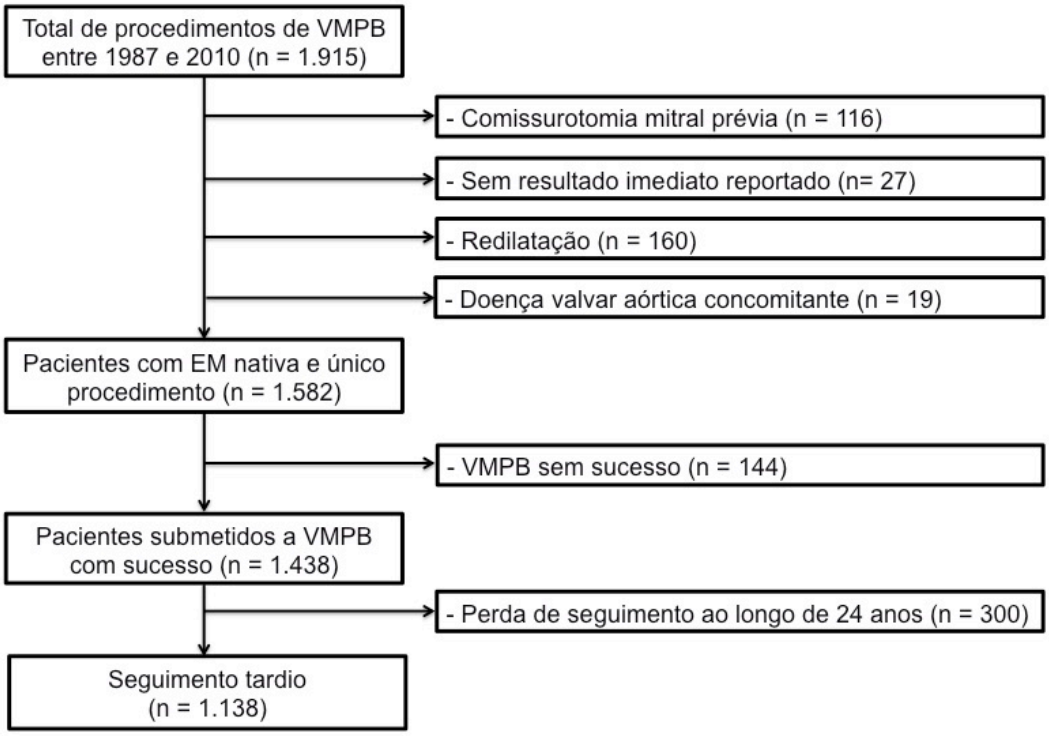


Figura 1 - Fluxograma. n = número de pacientes. VMPB = valvuloplastia mitral percutânea por balão.

3.3 Técnica de valvuloplastia mitral percutânea por balão

O cateterismo cardíaco direito e esquerdo foi realizado pré e pós-VMPB, para determinar o níveis pressóricos das câmaras direitas e esquerdas, incluindo veias cavas, ventrículo direito, átrio direito e átrio esquerdo, PAP e pressão capilar pulmonar, aorta, ventrículo esquerdo, além da aferição direta dos GDM, GDm. Considerando a pressão intratorácica no fim da expiração a mais próxima à pressão atmosférica, é indicado que as medidas hemodinâmicas sejam realizadas no fim da expiração para que sejam mais fidedignas. Alguns destes parâmetros hemodinâmicos, apesar de aferidos, não estão reportados no banco de dados. O procedimento era iniciado pela punção arterial e venosa pela técnica de Seldinger, via femoral, com uso de bainhas e valvas unidirecionais. O cateter escolhido (normalmente cateter de lúmen único pré-moldado) era posicionado nas veias cavas

superior e inferior, átrio direito e tronco da artéria pulmonar, onde era realizada a medida direta de pressões. Em seguida, era feita a medida da pressão capilar pulmonar através da cateterização direta seletiva com os cateteres de lúmen único, preferencialmente na zona fisiológica 3, onde a pressão capilar excede a pressão alveolar.[153] Assim, pelo princípio dos vasos comunicantes, teoricamente estimava-se a pressão atrial esquerda. No entanto, considerando o diagnóstico de estenose de valva mitral, a pressão de AE era aferida diretamente após a punção transseptal.

A VMPB foi realizada por um acesso transseptal anterógrado e a escolha da técnica (Inoue,[91] *multi-track*,[96] duplo-balão[94] ou comissurotomia metálica[95]) foi deixada à critério do operador, e da disponibilidade do material.

No caso da técnica do duplo-balão, utilizou-se o peso da paciente e a altura, para cálculo da superfície corpórea, e a associação dos balões a ser utilizada foi calculada dividindo-se a área efetiva de dilatação dos balões que se pretendia utilizar, pela superfície corpórea da paciente, no intuito de obter uma área efetiva de dilatação do balão/área de superfície corporal de aproximadamente 4 cm^2/m^2 em um momento único.[135, 143, 154, 155]

No caso da técnica de Inoue, o tamanho do balão foi escolhido de acordo com o tamanho do anel mitral ou para obter uma área efetiva de dilatação do balão/área de superfície corporal de aproximadamente 4 cm^2/m^2,[143] e a dilatação foi realizada em momento único. O tamanho máximo do balão foi determinado pela seguinte fórmula: (altura do paciente [cm]/10) + 10.[156] A decisão de realizar insuflações adicionais para o também foi deixada à discrição do operador e com base em achados hemodinâmicos e ecocardiográficos imediatos.

3.4 Ecocardiografia com Doppler

O exame de ecocardiografia com doppler inicial teve como objetivo o estudo completo da morfologia cardíaca, AVM, escore de Wilkins, tamanho das cavidades, função ventricular, avaliação de valvopatia concomitante e condições que contra-indicassem o procedimento.

A avaliação ecocardiográfica foi realizada antes do procedimento e 48h após a VMPB, antes da alta hospitalar, em todos os pacientes, e incluiu a avaliação da AVM e presença e grau de IM e aferição de gradientes transmitrais. A AVM foi estimada utilizando o método de planimetria por ecocardiografia bidimensional ou, quando a planimetria não era viável, o método de tempo de meia pressão via doppler. A IM foi estimada pelo método semi-

quantitativo via doppler,[157] e classificada como: nenhuma/trivial (0), leve (1+), moderada (2+), moderada/grave (3+) e grave (4+).

Além disso, o estudo morfológico da VM baseou-se na análise semi-quantitativa, como grau 1 (dano discreto) a 4 (dano grave) para mobilidade do folheto, calcificação valvar, espessamento valvar e subvalvar. A soma desses escores (4 a 16 pontos) resultou no escore ecocardiográfico de acordo com os critérios propostos por Wilkins e Block et al. (1988)[54] e eventualmente categorizados de acordo com a pontuação obtida: 1 para escore ≤ 8; 2 para pontuação entre 9-11; e 3 para pontuação ≥ 12.

Os dados utilizados para as análises (pré, pós procedimento e durante o seguimento) foram os registrados no banco de dados e se referem à avaliação ecocardiográfica.

3.5 Definições e desfechos do estudo

O desfecho primário do estudo foi a ocorrência do desfecho combinado de mortalidade por todas as causas, necessidade de cirurgia de troca ou reparo de valva mitral, ou nova VMPB (redilatação).

Os desfechos secundários incluíram além das variáveis do desfecho primário individualmentes, a avaliação da reintervenção, de sintomas clínicos e variáveis ecocardiográficas ao longo do tempo de avaliação do estudo (24 anos de seguimento).

O sucesso do procedimento foi definido como o aumento da AVM ≥ 50% da área inicial e AVM pós-procedimento ≥ 1,5 cm^2 e IM pela angiografia ≤ 2+, na ausência de eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos maiores no período intra-hospitalar, incluindo óbito por qualquer causa, acidente vascular cerebral, cirurgia mitral e tamponamento cardíaco.[120, 124, 143, 155, 158]

O sucesso parcial ou resultado subótimo, caracterizado por uma AVM final < 1,5 cm^2 na ausência de IM grave, também foi classificado com insucesso nesse estudo.[120, 159]

A reestenose ecocardiográfica foi definida como redução de mais de 50% do aumento imediato na AVM, mantendo-se no seguimento valores < 1,5 cm^2, e definida como reestenose clínica caso a reestenose ecocardiográfica estivesse associada ao retorno ou piora dos sintomas da insuficiência cardíaca.[124, 143, 155] Para a avaliação do parâmetro de reestenose ecocardiográfica foram adicionados os pacientes com redilatação prévia.

Redilatação foi definida como novo procedimento de VMPB em pacientes com reestenose clínica e VMPB prévia.

Reintervenção foi definida como novo procedimento de VMPB ou de cirurgia de troca valvar mitral em pacientes com reestenose clínica.

A melhora clínica após VMPB foi definida como redução da classe NYHA ≥ 1 grau em comparação com o basal em pacientes com uma classe funcional pós-procedimento ≤ II ao final de 1 mês após o procedimento e cujos sintomas se mantiveram estáveis até o final do primeiro ano após o procedimento.

3.6 Seguimento

As avaliações clínicas e ecocardiográficas foram obtidas imediatamente após o procedimento e todos os anos depois (ou a cada 6 meses, a depender de necessidade clínica), por até 24 anos. A avaliação clínica foi realizada por consultas previamente agendadas. Os eventos adversos foram monitorados durante todo o período do estudo. Quando o paciente apresentou perda de seguimento, a família, o médico ou o cardiologista pessoal foram contatados.

3.7 Análise estatística

As variáveis contínuas foram relatadas como média ± desvio padrão e foram comparadas usando o teste t de Student ou o teste de soma de classificação de Wilcoxon, conforme apropriado. Variáveis categóricas foram relatadas como porcentagens e comparadas usando o qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, conforme apropriado. O coeficiente de correlação de Spearman (ρ) foi utilizado para medir a correlação entre as variáveis.

Um modelo multivariável de regressão de riscos proporcionais de Cox foi utilizado para avaliar o efeito simultâneo de múltiplas variáveis na ocorrência de sucesso imediato após VMPB.

Em seguida, utilizou-se outra regressão multivariada de riscos proporcionais de Cox avaliar a incidência do desfecho primário no seguimento no muito longo prazo. Somente pacientes com VMPB bem sucedida foram incluídos nesta última análise. O valor de ajuste do modelo de regressão final foi avaliado usando o teste *goodness-of-fit* de Hosmer-Lemeshow[22] e o poder discriminatório do modelo foi avaliado pela área sob a curva *receiver operating characteristic* (ROC) e o índice C estatístico. Além disso, usamos um modelo multivariado de regressão de riscos proporcionais de Cox para avaliar os fatores independentes que predizem os desfechos primário e secundários no seguimento no muito longo prazo. A curva

de sobrevida entre os grupos foi comparada usando o teste de log-rank e a sobrevida livre dos desfechos primário e secundários no muito longo prazo foi calculado utilizando o método de Kaplan-Meier.

Considerando a perda progressiva de seguimento ao longo desses 24 anos, elaboramos também um modelo de regressão logística multivariado de regressão de riscos proporcionais de Cox avaliando fatores independentes que predizem o desfecho primário no seguimento de longo prazo, tendo sido estabelecido 15 anos de seguimento, considerando a maior quantidade de pacientes, proporcionalmente, devido a uma menor perda de seguimento.

3.8 Escore prognóstico

Um sistema de pontuação foi desenvolvido a partir do modelo final de regressão logística multivariada, no qual um número de pontos foi atribuído a cada preditor no modelo: um para o sucesso imediato e outro para resultados tardio (seguimento ao longo de 15 anos). Para desenvolver um modelo simplificado, as variáveis foram classificadas de acordo com sua razão de chances (OR) ou *hazard ratio* (HR), e a pontuação final foi a soma dos pontos correspondentes a cada variável do modelo multivariado.

Um nomograma[160] foi utilizado para o cálculo dos escores de eventos e sucesso clínico para o acompanhamento de curto e longo prazo. Para desenvolver o escore de sucesso no longo prazo (> 15 anos) testou-se inicialmente a associação entre variáveis clínicas e ecocardiográficas e a ocorrência dos desfechos combinados de mortalidade por todas as causas, nova VMPB ou cirurgia de troca de valva mitral no seguimento em longo prazo, utilizando o modelo de risco proporcional de Cox. Apenas eventos ocorridos após a alta hospitalar foram considerados para esta análise. Nós avaliamos a precisão preditiva do nomograma usando a curva *receiver operating characteristic* (ROC) e *area under curve* (AUC) e o nomograma foi calibrado. No caso da análise do sucesso imediato, curvas ROC também foram usadas para identificar o ponto de máxima sensibilidade geral e especificidade na previsão de resultados subótimos após o procedimento.

Para todas as análises, o valor p convencional de 0,05 ou menos foi utilizado para determinar o nível de significância estatística. Para realização das análises, foram utilizados o programa R, versão 3.1 (*The R Foundation for Statistical Computing*, Viena, Áustria) e o programa SPSS (*Statistical Package for the Social Science*, Chicago, EUA) versão 20.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Resultados intra-hospitalares

Entre agosto de 1987 e julho de 2010, um total de 1.915 pacientes consecutivos foram submetidos à VMPB em nosso centro, sendo destes 1.582 procedimentos em pacientes com EM sem nenhuma intervenção prévia.

O sucesso imediato foi alcançado em 90,9% (1.438 pacientes). O insucesso foi observado em 144 pacientes, devido a IM > 2+ (n = 96), AVM alvo não atingida (n = 29), cirurgia cardíaca de urgência (n = 13), tamponamento cardíaco (n = 4), acidente vascular cerebral (n = 1) e morte (n = 1). Dessa forma, taxa de mortalidade intra-hospitalar relacionada ao procedimento foi de 0,06%.

As características basais e periprocedimento da população estudada estão resumidas nas tabelas 1 e 2, respectivamente. A média de idade da população foi de 36,4 ± 12,7 anos com predomínio do sexo feminino (86,1%). Dentre as 1.360 pacientes do sexo feminino, 107 (7,9%) estavam grávidas na época do procedimento, com média de idade gestacional de 25,86 ± 6,22 semanas de gestação.

Tabela 1 - Características basais e periprocedimento dos pacientes submetidos a valvuloplastia mitral percutânea por balão

Variável	Todos n = 1.582	Sucesso n = 1.438	Insucesso n = 144	valor de p
Idade (anos)	36,44 ± 12,77	36,22 ± 12,53	38,67 ± 14,78	0,084
Sexo feminino	1.362 (86,1)	1.237 (86,0)	125 (86,7)	0,825
NYHA classe funcional	2,73 ± 0,59	2,72 ± 0,59	2,90 ± 0,60	0,001
NYHA III-IV	1.038 (65,6)	929 (64,6)	109 (75,7)	0,007
Ritmo cardíaco				0,440
Sinusal	1.376 (87,0)	1,253 (87,2)	123 (85,4)	
Fibrilação atrial	198 (12,5)	176 (12,2)	22 (15,3)	
Wilkins-Block escore ≤ 8	773 (48,9)	721 (50,1)	51 (35,7)	0,002
Wilkins-Block escore	8,67 ± 1,20	8,64 ± 1,17	9,03 ± 1,47	0,01

continua

conclusão

Variável	Todos n = 1.582	Sucesso n = 1.438	Insucesso n = 144	valor de p
Wilkins-Block escore				0,0008
≤ 8	773 (48,9)	721 (50,2)	51 (35,7)	
9-11	747 (47,2)	665 (46,2)	84 (58,3)	
≥12	62 (3,9)	52 (3,6)	13 (9,0)	
IM ≥ 2	8 (0,5)	7 (0,5)	1 (0,7)	0,973
AVM (cm^2)*	0,93 ± 0,17	0,93 ± 0,17	0,90 ± 0,18	0,021
GDM (mmHg)	23,99 ± 6,82	23,86 ± 6,80	25,44 ± 6,83	0,009
GDm (mmHg)	13,50 ± 5,05	13,36 ± 4,95	15,02 ± 5.81	0,003
FEVE (%)	65,50 ± 7,39	65,67 ± 7,30	64,71 ± 7,89	0,185
Átrio esquerdo (mm)	51,53 ± 6,46	51,36 ± 6,41	53,62 ± 6,81	< 0,001

Dados expressos como média ± desvio padrão, ou número absoluto (%), quando apropriado. FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo. NYHA = classe funcional *New York Heart Association* classe funcional. GDM = gradiente diastólico transmitral máximo. GDm = gradiente diastólico transmitral médio *Área valvar mitral foi medida pelo método de planimetria utilizando ecocardiograma com doppler bidimensional. IM = insuficiência mitral. AVM = área valvar mitral

Tabela 2 - Características intra e pós procedimento dos pacientes submetidos a valvuloplastia mitral percutânea por balão

Variável	Todos n = 1.582	Sucesso n = 1.438	Insucesso n = 144	valor de p
Dados intra-procedimento				
Técnica				0,533
Duplo-balão	588 (37,1)	538 (37,4)	50 (34,7)	
Inoue	856 (54,1)	773 (53,8)	83 (57,7)	
Comissurotomia metálica	85 (5,4)	78 (5,4)	7 (4,8)	
Multi-track	53 (3,4)	49 (3,4)	4 (2,8)	
Pós-procedimento				
Área valvar mitral (cm^2)*	2,00 ± 0,32	2,03 ± 0,30	1,71 ± 0,48	< 0,001
GDM (mmHg)	12,78 ± 5,08	12,43 ± 4,74	18,04 ± 6,77	< 0,001
GDm (mmHg)	5,58 ± 12,7	5,40 ± 2,53	8,25 ± 3,53	< 0,001

continua

conclusão

Variável	Todos n = 1.582	Sucesso n = 1.438	Insucesso n = 144	valor de p
FEVE (%)	65,94 ± 6,98	65,92 ± 6,93	66,20 ± 7,72	0,412
Átrio esquerdo (mm)	49,33 ± 6,36	49,11 ± 6,33	52,43 ± 7,46	< 0,001
NYHA classe pós	2,01 ± 0,32	1,99 ± 0,19	2,24 ± 0,45	< 0,001

Dados expressos como média ± desvio padrão, ou número absoluto (%), quando apropriado. FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo. NYHA = *New York Heart Association* classe funcional. GDM = gradiente diastólico transmitral máximo. GDm = gradiente diastólico transmitral médio *Área valvar mitral foi medida pelo método de planimetria utilizando ecocardiograma com doppler bidimensional.

O pico no número de procedimentos foi na década de 90, com uma diminuição acentuada nos últimos anos (Figura 2). Na análise do Wilkins-score, a maioria dos pacientes apresentou mobilidade grau 2 (61,7%), espessamento valvar grau 3 (67,6%), espessamento subvalvar grau 2 (69,6%) e calcificação grau 1 (54,5%). A maioria da população não apresentava nenhum grau de IM (62,8%).

Figura 2 - Número de procedimentos de valvuloplastia mitral percutânea por balão realizados anualmente durante 24 anos em um único centro

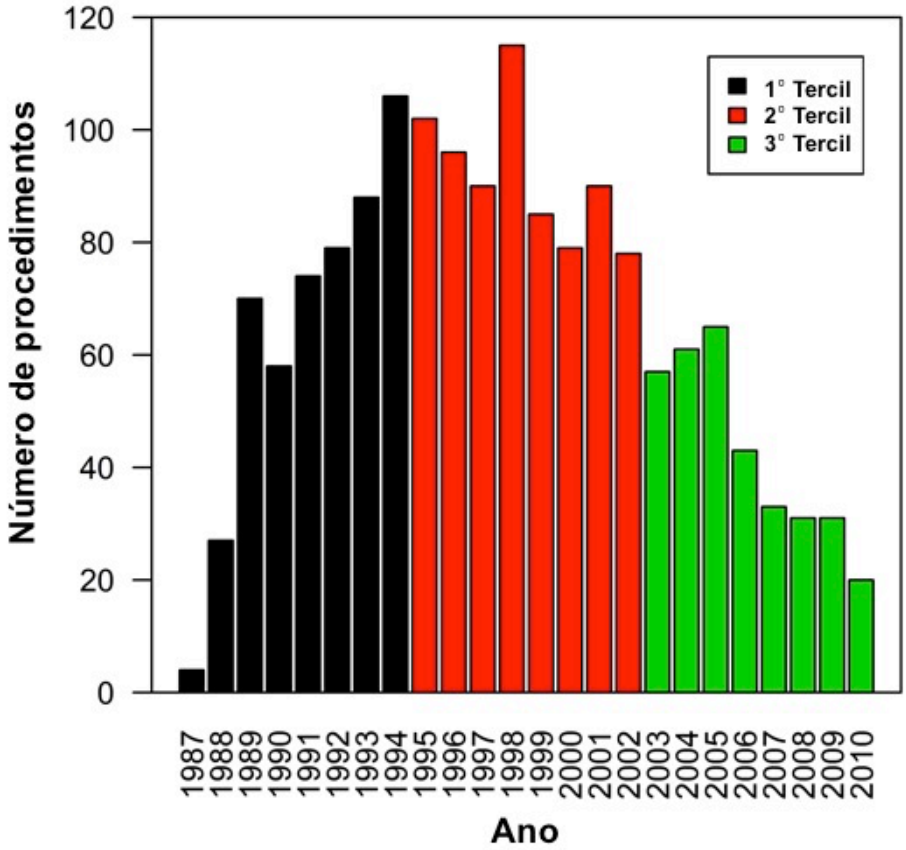


Tabela 3 - Análise multivariada para preditores de sucesso imediato após valvuloplastia mitral percutânea por balão

Variável	*Odds ratio*	IC 95%	valor de p
Sexo masculino	1,033	0,588-1,816	0,909
Idade	0,976	0,960-0,993	0,006
NYHA classe III-IV	0,680	0,436-1,062	0,090
Wilkins-Block ≤ 8	1,661	1,075-2,570	0,023
Área valvar mitral*	1,080	0,944-1,236	0,262
GDM pré	1,003	0,946-1,064	0,922
GDm pré	0,936	0,865-0,961	0,009
FEVE	0,604	0,040-9,059	0,715
Átrio esquerdo	0,968	0,937-0,999	0,045

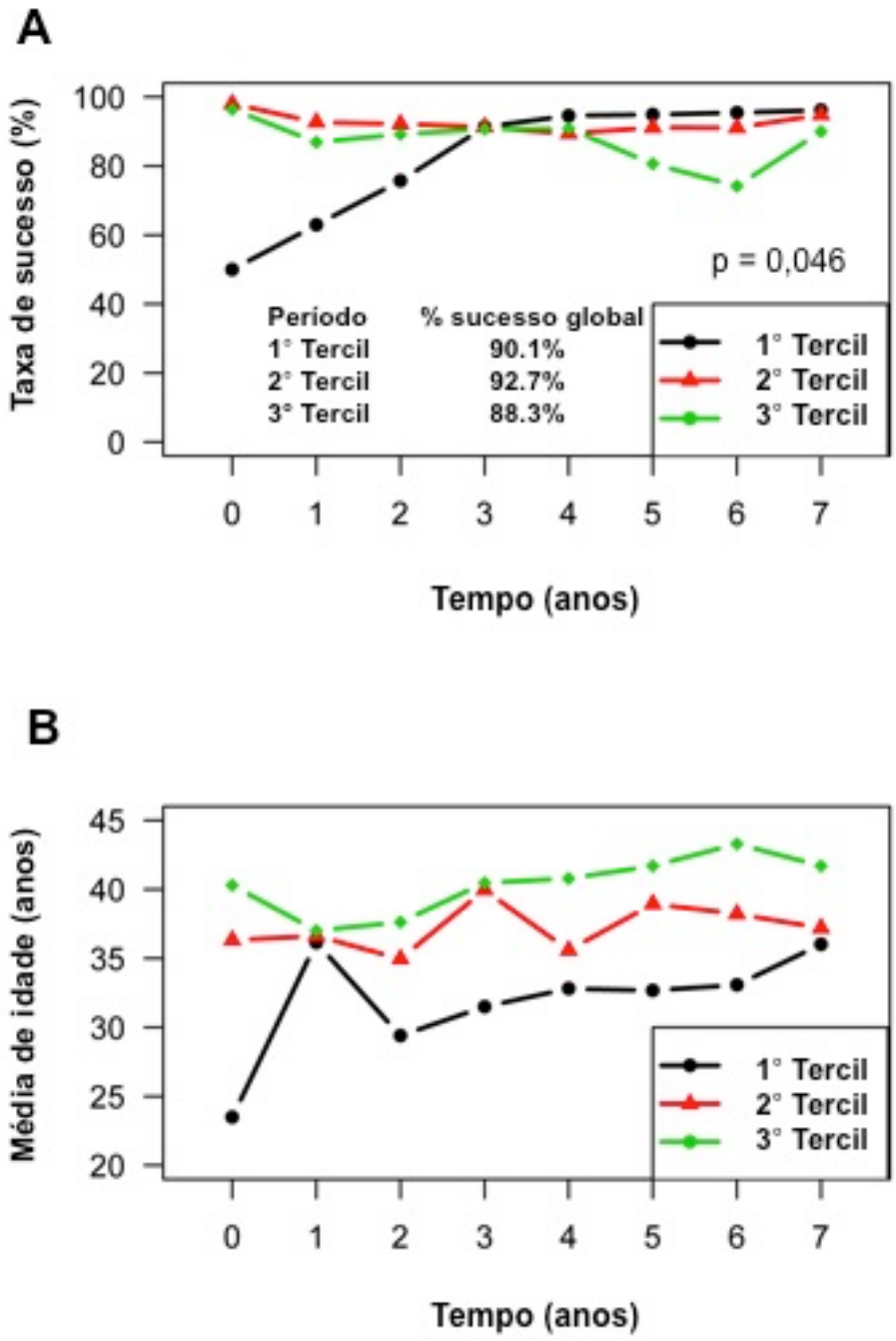
FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo. NYHA = classe funcional *New York Heart Association*. GDM = gradiente diastólico transmitral máximo. GDm = gradiente diastólico transmitral médio *Área valvar mitral foi medida pelo método de planimetria utilizando ecocardiograma com doppler bidimensional.

Os preditores independentes de sucesso do procedimento incluíram o menor tamanho do átrio esquerdo (OR: 0,96; IC 95%: 0,93-0,99; p = 0,045), Wilkins-score ≤ 8 (OR: 1,66; IC 95%: 0,48-0,93; p = 0,02), menor idade (OR: 0,97; IC 95%: 0,96-0,99; p = 0,006) e menor gradiente transmitral médio pré-procedimento (OR: 0,93; IC 95%: 0,86-0,96; p = 0,009) (Tabela 3). A estatística C calculada para prever o sucesso foi de 0,68.

A maioria das VMPB foi realizada com o balão de Inoue (54,1%), seguida da técnica de duplo-balão (37,1%). Não houve diferença nas taxas de sucesso entre as quatro diferentes técnicas realizadas (p = 0,533).

Quando dividida em tercis com base na experiência do operador, uma maior taxa de sucesso foi observada no segundo tercil quando comparado com os outros dois grupos (32,0% vs. 46,5% vs. 21,5%; p = 0,046) (Figura 3). A IM pós-procedimento ≥ 3 foi observada em apenas 5,5% de todos os pacientes.

Figura 3 - Taxas de sucesso do procedimento (VMPB) distribuídas ao longo dos anos, focadas na diferença de tercis (A) e na distribuição da média de idade dos pacientes ao longo dos 24 anos de experiência (B). VMPB = valvuloplastia mitral percutânea por balão



Para desenvolver um modelo simplificado de preditores de sucesso imediato, as variáveis foram classificadas de acordo com a OR, variando de 0 a 240. Esse escore foi utilizado para traçar o nomograma e quanto maior o escore geral, maior a chance de falha do procedimento imediato (Figura 4). A acurácia do modelo, medida com a curva ROC, foi de

0,674 (Figura 5) ($p < 0,001$). A calibração do modelo, estimada com o teste de Hosmer-Lemeshow, foi χ^2 de 7,77 ($p = 0,456$).

Figura 4 - Nomograma evidenciando prognóstico preditor individual de sucesso imediato após VMPB. Os pontos são atribuídos para cada fator de risco, desenhando uma linha fictícia para cima a partir dos valores correspondentes para cada ponto. A soma total de pontos para os quatro fatores de risco (240 pontos) é plotada na linha "total de pontos" e pode ser usada para prever o sucesso imediato para o indivíduo que se submeterá à VMPB. VMPB = valvuloplastia mitral percutânea por balão

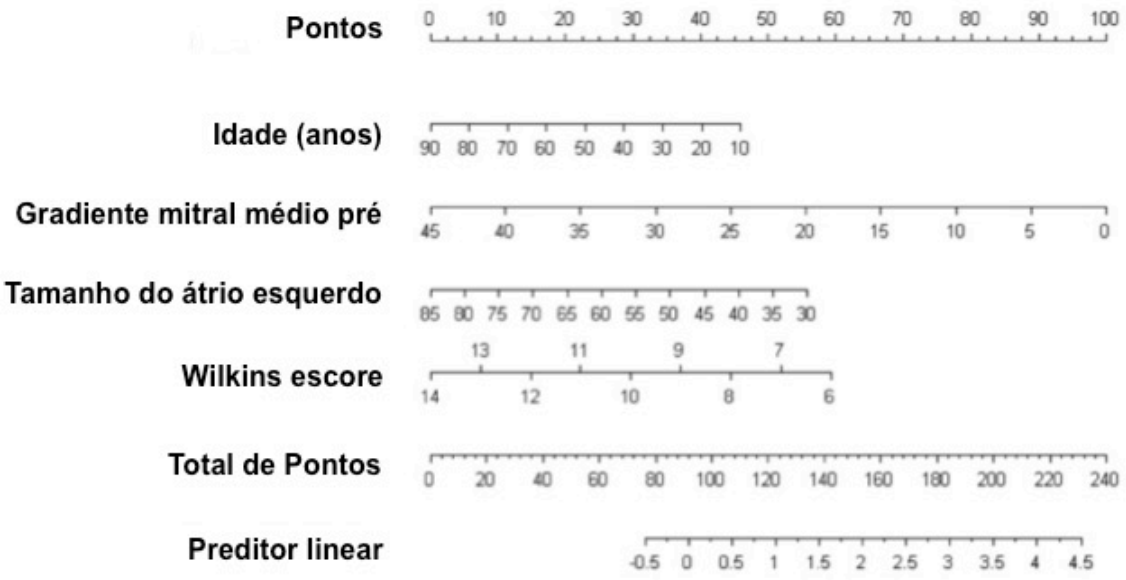
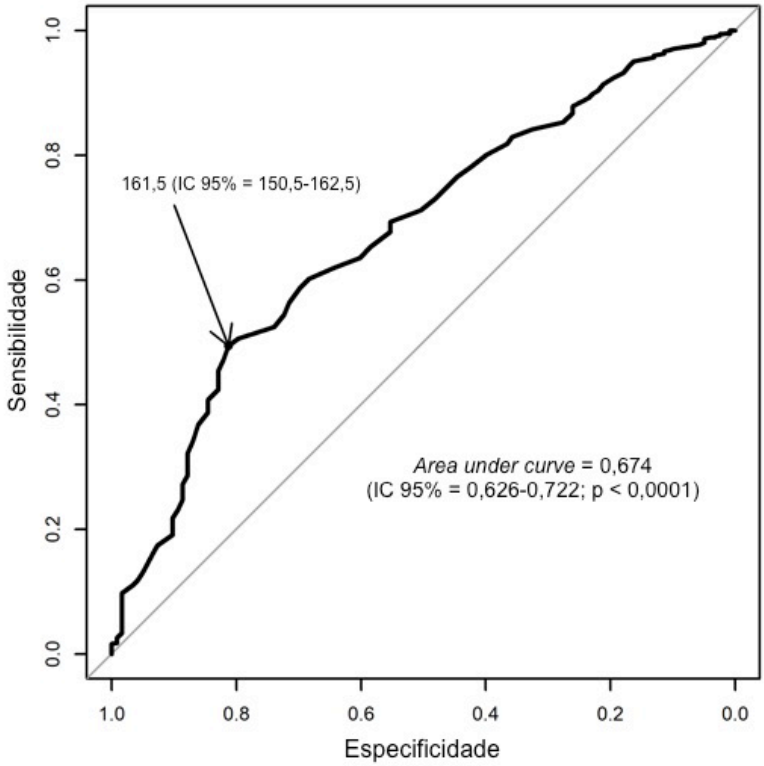


Figura 5 - *Receiving operation curve* (ROC) representando o ponto de máxima sensibilidade e especificidade preditor de resultados subótimos após VMPB. VMPB = valvuloplastia mitral percutânea por balão



A AVM aumentou de 0,93 ± 0,17 cm^2 (pré-procedimento) para 2,00 ± 0,32 cm^2 imediatamente após a VMPB ($p < 0,001$), enquanto o gradiente mitral médio diminuiu de 13,50 ± 5,05 para 5,58 ± 12,70 mmHg ($p < 0,001$) e o gradiente mitral máximo diminuiu de 23,99 ± 6,82 para 12,78 ± 5,08 mmHg ($p < 0,001$).

4.2 Seguimento no longo prazo (15 anos)

Considerando o seguimento até 15 anos, na análise multivariada, os preditores independentes de desfecho primário no longo prazo estão expressos na tabela 4, e incluíram idade (HR: 0,98; IC 95%: 0,97-0,98; p = 0,0001), NYHA III-IV (HR: 1,50; IC 95%: 1,18-1,92; p = 0,0009), tamanho do átrio esquerdo (HR: 1,02; IC 95%: 1,02-0,04; p = 0,003); Wilkins-score 9-11 (HR: 1,10; IC 95%: 0,87-1,38; p = 0,40) e escore de Wilkins ≥ 12 (HR: 2,02; IC 95%: 1,30-3,15; p = 0,001).

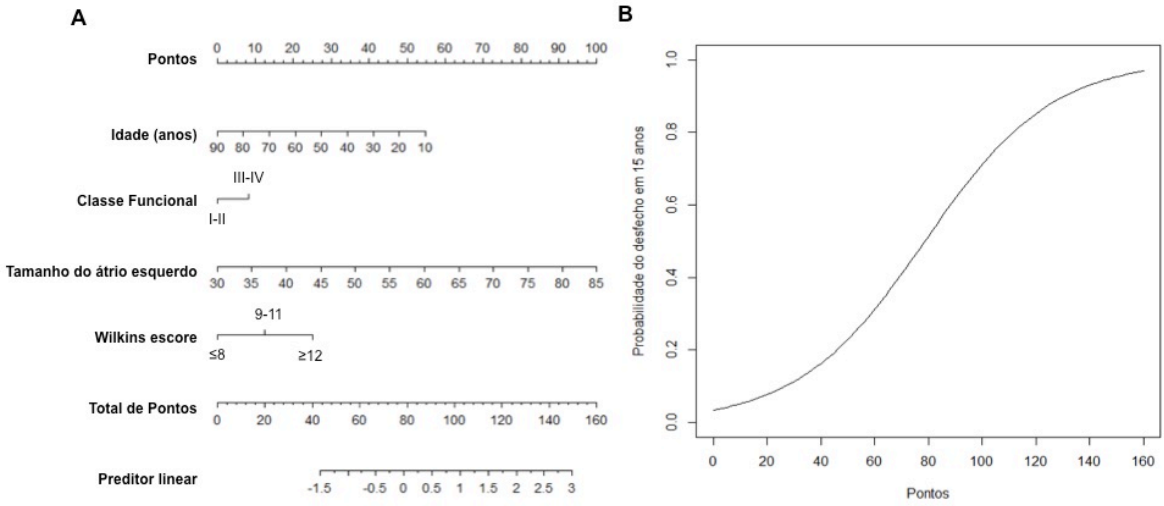
Tabela 4 - Análise multivariada para preditores de eventos no longo prazo (15 anos) após valvuloplastia mitral percutânea por balão

Variável	*Hazard ratio*	IC 95%	valor de p
Idade	0,98	0,97-0,98	<0,0001
NYHA III-IV	1,50	1,18-1,92	0,0009
Tamanho do átrio esquerdo	1,02	1,00-1,04	0,003
Wilkins escore ≤ 8	1,00		
Wilkins escore 9-11	1,10	0,87-1,38	0,40
Wilkins escore ≥ 12	2,02	1,30-3,15	0,001

NYHA = classe funcional *New York Heart Association*.

Como na fase hospitalar, um escore prognóstico no longo prazo foi construído com atribuição de pontos para cada variável significante, obtendo-se um escore final variando de 0 a 160 pontos. Esse escore é mostrado no nomograma prognóstico (Figura 6A), e o gráfico de número total de pontos para previsão do desfecho primário no longo prazo (Figura 6B), traçado considerando seguimento de até 15 anos, considerando-se que além desse ponto, houve considerável perda de seguimento. A acurácia do modelo, medida com a curva ROC, foi de 0,66 ($p < 0,001$). A calibração do modelo, estimada com o teste de Hosmer-Lemeshow, foi χ^2 de 8,33 ($p = 0,4019$).

Figura 6 - Nomograma evidenciando prognóstico no longo prazo (15 anos de seguimento) em pacientes com estenose mitral reumática submetidos à VMPB com sucesso. Os pontos são atribuídos para cada fator de risco, desenhando uma linha fictícia para cima a partir dos valores correspondentes para cada ponto. A soma total de pontos para os fatores de risco (160 pontos) é plotada na linha "total de pontos" e pode ser usada para prever o sucesso no longo prazo para o indivíduo após VMPB com sucesso (A). O número total de pontos para 5 fatores pode ser usado para prever com precisão a mortalidade em 15 anos para o paciente individual que se submete a VMPB. Curva evidenciando probabilidade do desfecho primário ao longo de 15 anos de seguimento, de acordo com o escore estimado pelo nomograma e número total de pontos (B). VMPB = valvuloplastia mitral percutânea por balão



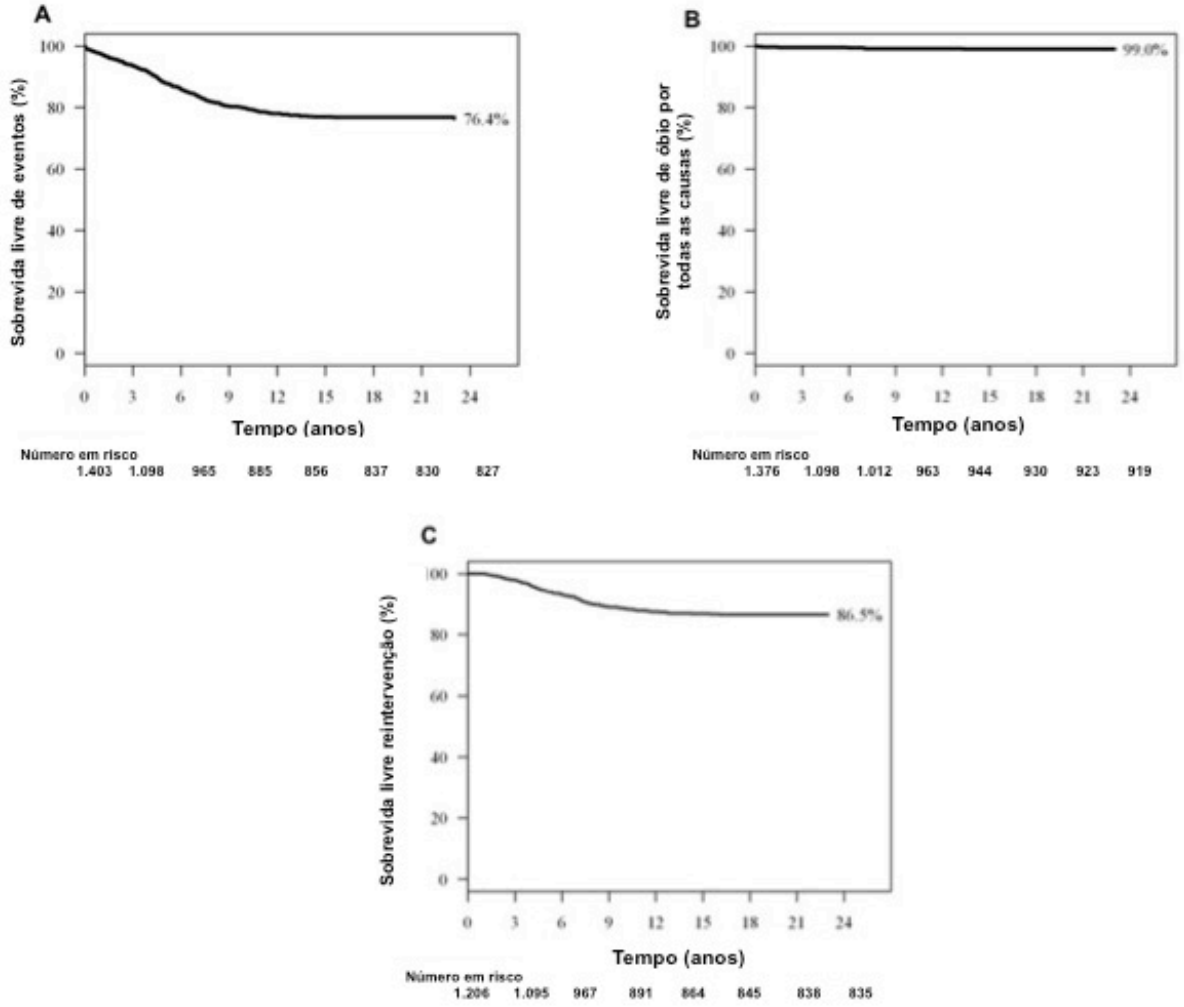
.

4.3 Seguimento no muito longo prazo (até 24 anos)

O seguimento no muito longo prazo (mediana de 8,3 anos, média de 15,6 anos; intervalo interquartil de 1-23 anos) foi obtido em 1.138 pacientes (79,1%). Os pacientes com perda no seguimento não diferiram dos pacientes seguidos em termos de características clínicas, ecocardiográficas e de procedimento iniciais. Ao longo dos 24 anos, entre aqueles com sucesso na VMPB, a incidência do desfecho primário foi de 19,1% (IC 95%: 17,0-21,1). Em relação aos desfechos secundários, a taxa de mortalidade geral, a necessidade de cirurgia mitral ou a redilatação foi de 0,6% (IC 95%: 0,3-1,2), 8,3% (IC 95%: 7,0-9,9) e 10,0% (IC 95%: 8,5-11,7), respectivamente.

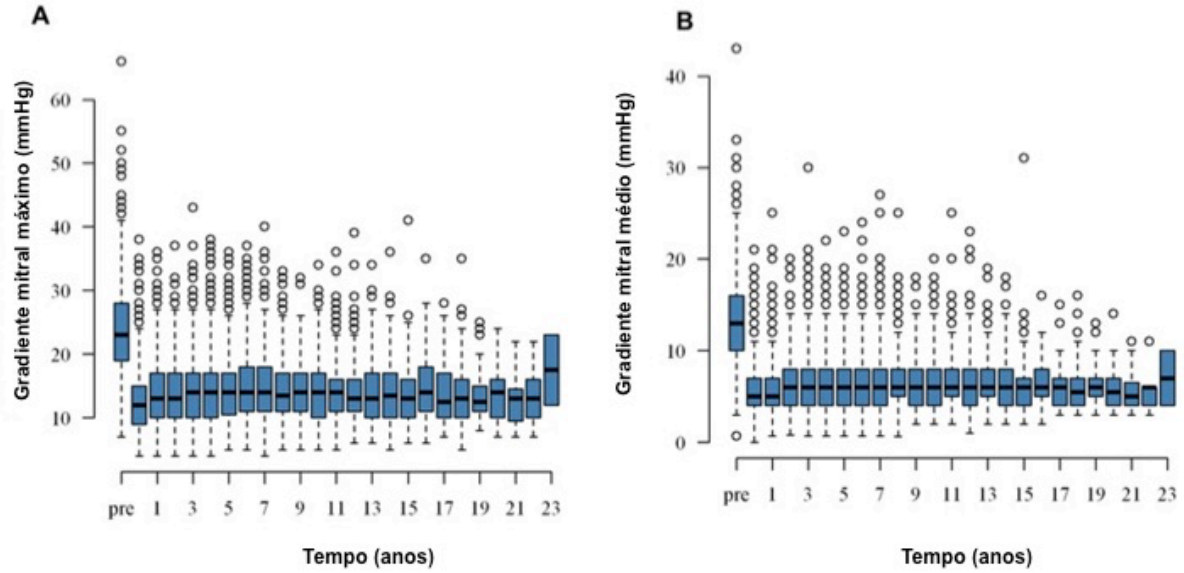
A curva de Kaplan-Meier de sobrevida livre do desfecho primário, bem como de morte e necessidade de nova intervenção mitral adicional (cirurgia ou VMPB) estão representados na figura 7. Um total de 93,1% de todos os 1.252 pacientes após o sucesso do VMPB teve uma melhora na classe NYHA até o primeiro ano do procedimento. Destes, apenas 13,0% desenvolveram classe III-IV da NYHA durante todo o período de acompanhamento.

Figura 7 - Desfechos no muito longo prazo. Curva de Kaplan-Meier mostrando sobrevida livre de eventos (A), livre de mortalidade por todas as causas (B) e livre de reintervenção (C) ao longo de 24 anos de seguimento para pacientes submetidos à VMPB com sucesso. VMPB = valvuloplastia mitral percutânea por balão



A figura 8 evidencia redução significativa dos valores de gradientes transmitrais médio e máximo imediatamente após a VMPB e relativa estabilidade ao longo dos anos.

Figura 8 - Gradientes diastólicos transmitrais máximos e médios. Box-plot mostrando redução e manutenção nas médias estimadas dos valores de gradiente mitral máximo (A) e gradiente mitral médio (B) com o tempo após VMPB com sucesso ao longo de 24 anos. VMPB = valvuloplastia mitral percutânea por balão



Na análise multivariada, os únicos preditores independentes do desfecho primário foram classe funcional NYHA III-IV (HR: 1,62; IC 95%: 1,26-2,09; p < 0,001), idade (para cada 1 ano, HR: 0,97; IC 95%: 0,96-0,98; p = 0,028) e AVM ≤ 1,75 cm^2 imediatamente após o procedimento (HR: 1,67; IC 95%: 1,28-2,11; p = 0,028) (Tabela 5).

Tabela 5 - Análise multivariada para preditores de eventos no muito longo prazo (24 anos) após valvuloplastia mitral percutânea por balão

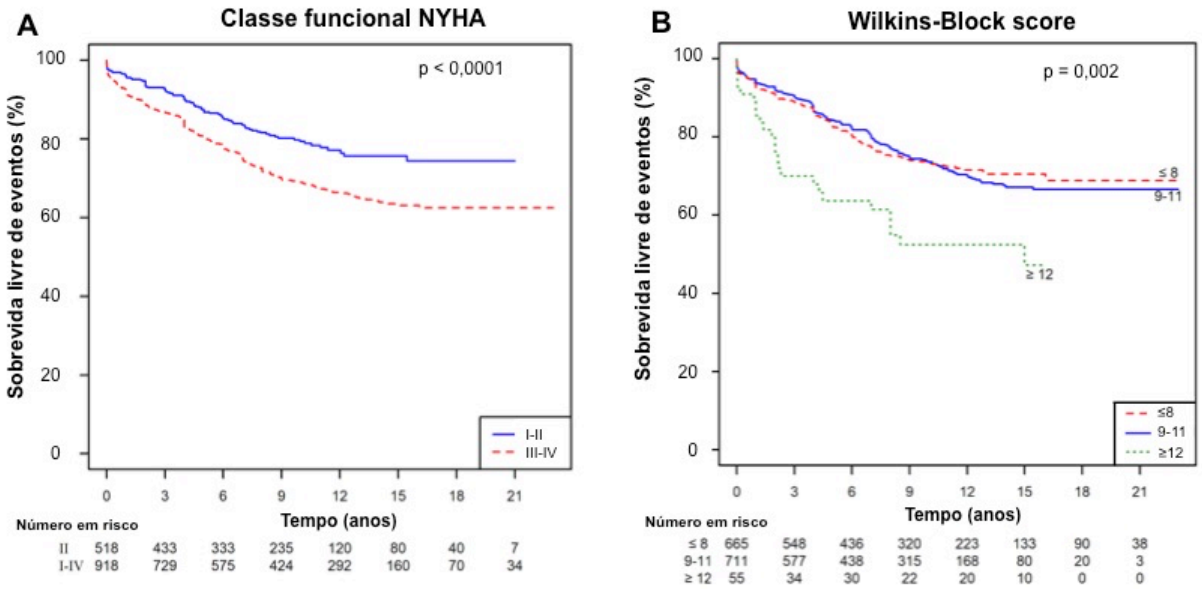
Variável	*Hazard ratio*	IC 95%	valor de p
Idade	0,976	0,965-0,987	< 0,001
Sexo masculino	1,315	0,935-1,850	0,116
NYHA classe III-IV	1,626	1,263-2,093	< 0,001
Wilkins escore ≤ 8	1,207	0,929-1,567	0,159
GDm pré	1,011	0,989-1,033	0,348
Fibrilação atrial	1,522	1,046-2,216	0,028
AVM pós (≤ 1.75 cm^2)*	1,672	1,283-2,177	< 0,001

GDm = Gradiente diastólico transmitral médio. NYHA = classe funcional *New York Heart Association*. AVM = área valvar mitral. *Área valvar mitral foi medida pelo método de planimetria utilizando ecocardiograma com doppler bidimensional.

Um total de 93,1% de todos os 1.138 pacientes após a VMPB com sucesso teve uma melhora na classe funcional NYHA após o primeiro ano do procedimento. Destes, apenas 13,0% desenvolveram classe III-IV da NYHA durante todo o período de acompanhamento (24 anos).

Pacientes com NYHA I-II apresentaram sobrevida livre de eventos de até 80% no seguimento tardio (24 anos), enquanto a NYHA III-IV mostrou sobrevida livre de eventos próxima a 60% (p <0,0001) (Figura 9A). Pacientes com escore de Wilkins ≥ 12 apresentaram pior sobrevida livre de eventos, perto de 40%, enquanto pacientes com escore ≤ 8 e entre 9 e 11 tiveram cerca de 70% de sobrevida livre de eventos no seguimento tardio (Figura 9B).

Figura 9 - Curvas de Kaplan-Meier mostrando sobrevida livre de eventos ao longo dos 24 anos em relação à classe funcional NYHA (A) e escore de Wilkins (B). NYHA = classificação funcional de dispneia da *New York Heart Association*.



4.4 Reestenose

A incidência de reestenose ecocardiográfica ao longo dos 24 anos foi de 26%, e a taxa de incidência acumulada ao longo dos anos está expressa na figura 10. Na análise multivariada os preditores pré-procedimento independentes de reestenose ao longo do seguimento no muito longo prazo foram tamanho do átrio esquerdo (HR: 1,03; IC 95% 1,01-

1,04; p < 0,01), GDM pré-procedimento (HR: 1,01; IC 95%: 1.00-1.03; p = 0,02) e escore de Wilkins mais elevado (HR: 1,37; IC 95%: 1,13-1,66; p < 0,01) (Tabela 6).

Figura 10 - Taxa de incidência acumulada de reestenose no seguimento de muito longo prazo (24 anos)

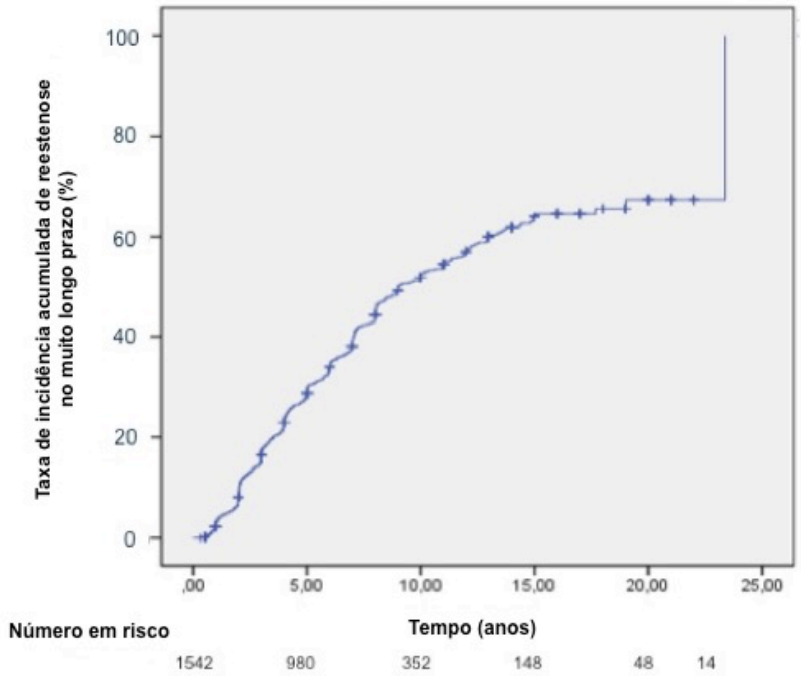


Tabela 6 - Análise multivariada para preditores pré-procedimento de reestenose no muito longo prazo (24 anos)

Variável	*Hazard Ratio*	IC 95%	valor de p
Gradiente transmitral máximo pré-procedimento	1,02	1,00-1,03	0,04
Tamanho do átrio esquerdo	1,03	1,02-1,05	< 0,01
Wilkins escore > 8	1,38	1,14-1,67	< 0,01

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Embora a incidência de FR e a prevalência de DCR estejam diminuindo nos países industrializados, uma ocorrência substancial de doença reumática da VM existe globalmente, predominantemente nos países em desenvolvimento, onde esta é a causa mais comum de cardiopatia adquirida em indivíduos com menos de 40 anos de idade. É importante fazer um diagnóstico no início do curso da DCR e avaliar de forma seriada a progressão da doença, agravamento da doença valvular, o desenvolvimento de hipertensão pulmonar e avaliar pacientes do sexo feminino com EM antes da gravidez para garantir que possam uma gravidez a termo segura. O tratamento médico se concentra principalmente na prevenção de FR, na redução de sintomas e na prevenção de tromboembolismo. No entanto, a terapia médica não é curativa e não influencia a progressão da doença. Pacientes sintomáticos com EM grave provavelmente precisarão de uma intervenção e as opções de tratamento definidas incluem a VMPB e técnicas cirúrgicas. Como os resultados dos procedimentos dependem muito da seleção adequada dos pacientes, um melhor entendimento das indicações, critérios de seleção de pacientes e conhecimento das técnicas disponíveis para o tratamento definitivo é de suma importância para traçar o momento ideal para uma intervenção e otimizar os resultados.

A DCR no Brasil teve uma redução acentuada na incidência nas últimas décadas, mas a doença persiste como um problema de saúde. A Sociedade Brasileira de Cardiologia, com base em pequenos estudos com crianças em idade escolar, estimou sua prevalência em 1 a 7 casos/1000, valor significativamente superior à prevalência da doença (0,1-0,4 casos/1000 crianças em idade escolar) em países de alta renda. De fato, durante 2013, foram registradas 5.169 internações no SUS por febre reumática aguda e 8.841 por doença cardíaca reumática crônica, a um custo total de R$ 103 milhões, principalmente para cirurgias valvares cardíacas. [161]

Até onde sabemos, esta é a maior série de experiências unicêntricas com resultados de acompanhamento no muito longo prazo de pacientes submetidos à VMPB. Como principais resultados, podemos destacar a alta taxa de sucesso do procedimento agudo e a manutenção clínica e ecocardiográfica no longo prazo dos resultados. Além disso, os preditores mais importantes dos desfechos adversos no longo prazo após um procedimento bem-sucedido são a proporção de abertura da valva após o procedimento, a idade e a pior classe funcional NYHA prévia. Como observado em outras séries publicadas anteriormente,

os pacientes submetidos à VMPB foram predominantemente jovens e do sexo feminino,[162] com baixa prevalência de comorbidades cardiovasculares.[133]

As razões científicas para essa predominância feminina não foram bem explicadas, mas alguns estudos propuseram que ela pudesse estar associada a fatores sociais como a gravidez, o que poderia aumentar a exposição ao estreptococo do grupo A, acesso a cuidados de saúde e fatores genéticos que predispõem as mulheres para doenças autoimunes.[38] Tanto a EM reumática, quanto a calcificação do anel mitral foram descritas em estudos anteriores como sendo mais comuns em mulheres, duas a quatro vezes mais prevalentes em mulheres que homens, enquanto a insuficiência mitral tem prevalência semelhante entre homens e mulheres.[38, 163, 164]

Há grande possibilidade de redução de complicações em gestantes com EM por meio de intervenções precoces visando melhora de classe funcional, na refratariedade ao tratamento clínico, mudando a história natural da doença nessas pacientes.[165] Em um interessante estudo publicado por Barbosa et al. (2000), envolvendo 45 gestantes, a AVM e a classe funcional pré-gestacional estiveram fortemente associadas ao risco de eventos maternos durante a gestação.[166] Infelizmente, na realidade de países emergentes, em que a prevalência de EM de origem reumática é maior, a VMPB, apesar de recomendada antes da concepção,[40] para pacientes que desejam engravidar, geralmente as mulheres com EM são encaminhadas para acompanhamento cardiológico somente após o início da gravidez. Nesse contexto, e devido à baixa incidência de complicações observadas após VMPB durante a gravidez,[167, 168] ela deve ser seriamente considerada se EM e AVM reduzida, independentemente de sua classe funcional e não sendo o escore de Wilkins o fator determinante, principalmente se considerarmos que o edema agudo do pulmão pode ser a primeira manifestação clínica de EM durante a gravidez.[169, 170]

Em um estudo que faz parte de nossa série de pacientes, 71 gestantes foram avaliadas e seguidas tardiamente por um período de médio de 44,1 ± 30,8 meses, analisando incidência de reestenose, cirurgia de valva mitral e mortalidade global, além de classe funcional. Com um sucesso imediato de mais de 95%, ao final do seguimento, 87% das pacientes estavam em classe funcional NYHA I, e as crianças não tiveram alteração do crescimento ou do desenvolvimento neuropsicomotor[171, 172] , assim como em outras séries.[173-175]

5.1 Resultados imediatos

Nós relatamos uma taxa de sucesso de 90,9%, comparável às maiores séries publicadas (72% a 96%).[1, 62, 138] A regurgitação mitral grave foi rara (5,5%) e comparável ao que foi relatado em outros estudos contemporâneos (frequência variando de 1,4% a 9,4%).[57, 62] A taxa de complicações, e principalmente de mortalidade associada ao procedimento, foi extremamente baixa, em comparação à morbimortlidade de procedimentos cirúrgicos.

Atualmente, devido à diminuição da incidência de cardiopatia reumática, o VMPB é cada vez mais realizado em pacientes idosos com mais deformidades. Na prática clínica, pacientes jovens (< 50 anos de idade) com anatomia valvar favorável geralmente apresentam resultados imediatos particularmente bons, e com baixíssima taxa de complicações, inclusive mortalidade.[57, 111, 176]

Um estudo transversal recente acerca de VMPB nos EUA, com pacientes tratados de 1998 a 2010, observou uma tendência de aumento nas taxas de complicações do procedimento.[115] Como em qualquer procedimento intervencionista, existe uma curva de aprendizado a ser superada na VMPB antes que a competência técnica seja alcançada. Em nossa experiência local, houve um aumento nas taxas de sucesso após os primeiros 8 anos, refletindo a crescente proficiência dos operadores. No entanto, nos últimos anos tem havido uma ligeira diminuição nas taxas de sucesso, o que tem sido atribuído aos casos mais complexos recentemente tratados, em se tratando de anatomia valvar, bem como ao aumento da idade da população.

Apesar de todo o aprimoramento em técnicas e materiais, o escore de Wilkins-Block[54] continua sendo uma ferramenta essencial para melhor selecionar os candidatos à VMPB. Nos primeiros anos de experiência, o procedimento foi predominantemente indicado para pacientes com escore ≤ 8, geralmente associado a excelentes resultados agudos. Progressivamente, com as melhorias na técnica e nos materiais, as indicações foram extrapoladas para populações com escores intermediários (entre 9 e 11), ainda com bons resultados.[54] Até o momento, pacientes com altas pontuações (≥ 12), de preferência são encaminhados para cirurgia cardíaca, a menos que sejam considerados de risco clínico elevado/proibitivo.[32]

Cardoso et al. (2004) reporta em um interessante estudo de centro único, uma série de 81 pacientes com EM reumática, com uma média de 7 pontos no escore de Wilkins e que foram randomizados para comissurotomia cirúrgica ou VMPB. Os resultados imediatos foram semelhantes (100% de sucesso em ambos), e no seguimento médio de 5 anos, houve elevação discreta do gradiente mitral e queda de área valvar mitral em ambos os grupos, sem diferença estatisticamente significante, e houve a manutenção dos resultados clínicos obtidos

imediatamente após o procedimento, ao longo dos anos, sem diferenças em relação à incidência de insuficiência mitral.[177]

Em nosso estudo, o escore de Wilkins-Block ≤ 8 foi um preditor independente de sucesso imediato na VMPB, mas não um preditor de sobrevida livre de desfecho primário: o oposto de outros estudos relatados.[62, 129] No entanto, há evidências crescentes demonstrando que os desfechos clínicos após a VMPB não dependem apenas da anatomia da VM, mas de uma série de fatores, incluindo características clínicas, parâmetros ecocardiográficos e estratégias de tratamento intervencionista. Em diferentes séries contemporâneas, idade avançada, menor AVM, comissurotomia prévia, IM de base ou até mesmo fibrilação atrial devem ser considerados como preditores potenciais de desfechos imediatos ruins com força preditiva similar à calcificação valvar.[1, 55, 62, 116, 117]

Recentemente publicado, o *Echo Score Revisited* é um novo modelo na avaliação de parâmetros que melhor predizem os resultados imediatos e de longo prazo após a VMPB, permitindo melhorar a classificação de risco quando comparado ao Wilkins (reclassificação líquida 45,2%; $p < 0,0001$). De acordo com este novo modelo, o resultado no longo prazo foi previsto pela idade, grau de IM e dados hemodinâmicos pós-procedimento.[66] Em relação às diferentes técnicas, o uso de técnica única de balão de Inoue é a técnica mais utilizada em todo o mundo por ser mais rápida, menos trabalhosa e requer menor tempo de fluoroscopia do que a técnica de duplo-balão, apresenta eficácia equivalente e menores riscos do procedimento.[118, 119]

Embora a fluoroscopia tenha um papel importante, a ETE é muito útil para otimizar a posição do balão ao longo dos folhetos de VM e evitar o aprisionamento no aparelho subvalvular. A imaginologia ETE com 2 planos ortogonais simultâneos é útil para visualizar a melhor posição para a colocação de balão Inoue entre os folhetos de VM e guiar durante a sua insuflação rápida. O uso de ETE é fundamental para identificar e prevenir complicações, como derrame pericárdico e punção aórtica. Imediatamente após a VMPB, o ETE é interessante para responder os seguintes questionamentos: o quão severa é a IM e se ela surge de uma localização comissural; quais são as áreas da VM pós-PMBV e os GDM e GDm da VM; se existe uma boa abertura comissural e se é bilateral ou unicomissural; se existe algum aumento de líquido pericárdico, e se existe, qual é o tamanho e quais são as consequências hemodinâmicas.[178]

ETE com reformatação multiplanar imediatamente após a VMPB fornece estimativa superior da área de VM comparada com ETE convencional. Ademais, ECO 3D intra-procedimento imediatamente após a insuflação do balão pode diagnosticar melhor a presença

e a extensão das rupturas do folheto do que o ETT, o ETE bidimensional (2D) ou a ecocardiografia intracardíaca.[179]

O ETE também fornece melhor capacidade de determinar o grau de abertura da comissura após a VMPB, que é um importante prognosticador do sucesso do procedimento clínico, além da medição tradicional da área de VM e gradientes.[180] Medidas imediatas pós-procedimento da AVM e dos gradientes transmitrais podem apresentar resultados diferentes do que medições posteriores após o remodelamento do AE e mudanças na complacência da parede. Um estudo interessante conduzido por Vieira et al. (2013) demonstra numa série de 22 pacientes que 72 após a VMPB, com resultado mantido em 1 ano, há remodelamento reverso do átrio esquerdo e com melhora da fração de esvaziamento do mesmo.[181] Além disso, mudanças na frequência cardíaca também podem ter um impacto sobre os gradientes mitrais, interpretação potencialmente enganosa de leituras comparativas. com ETE convencional.[178]

5.2 Resultados no longo prazo

Existe um interesse crescente atual nos estudos de resultados de procedimentos no longo prazo, uma vez que a VMPB é considerada a modalidade de tratamento padrão para pacientes com EM reumática. O resultado no longo prazo após VMPB é determinado principalmente pelos resultados imediatos do procedimento.[62] Embora alguns estudos com períodos de seguimento mais longos (> 10 anos) tenham sido publicados, os dados sobre os desfechos no longo prazo do VMPB permanecem escassos.[1, 62, 116, 131]

Em se tratando de séries brasileiras, Cardoso et al. (2010) reporta uma série de centro único com 330 pacientes consecutivos com uma taxa de sucesso imediato de 92,4%, seguidos por 47 ± 36 meses (até 126 meses). A probabilidade de sobrevida livre de eventos foi de 95 % em 1 ano, 75% aos 5 anos e 61% aos 10 anos. Os preditores de sobrevida livre de eventos, semelhante à série apresentada, como óbito de origem cardiovascular e não cardiovascular e nova intervenção na VM, seja através de cirurgia ou redilatação, foram: idade, escore ecocardiográfico e resultado imediato do procedimento.[25]

Em nossa série, ao contrário de outras séries nos EUA e Europa, a maioria dos pacientes submetidos a esse procedimento é jovem, de forma que espera-se que a sobrevida seja maior. Dessa forma, os determinantes dos resultados no longo prazo após a VMPB são multifatoriais e variam ao longo de diferentes estudos e populações diferentes.[1, 62, 133, 134] Em nosso meio, a idade, anatomia valvar desfavorável, classe funcional III-IV da NYHA, FA e

uma menor AVM foram preditores independentes de mortalidade por todas as causas no muito longo prazo, assim como reintervenção em VM e troca valvar mitral.

Em uma publicação recente com 912 pacientes consecutivos divididos em duas coortes (uma para validação) e acompanhados por até 20 anos, a taxa de sobrevida livre de eventos (sobrevida livre de morte de origem cardiovascular, cirurgia de valva mitral, ou nova VMPB ou manutenção de classe I ou II da NYHA) foi de 30,2 ± 2,0%. Nessa série, na análise univariada foram identificados como fatores de risco a idade, classe funcional NYHA, comissurotomia prévia, IM, embolia prévia, tamanho do átrio esquerdo, AVM e GDm após procedimento, anatomia valvar (calcificação), e índice cardiotorácico elevado. Já na análise multivariada, utilizando a coorte de validação, foram identificados 7 fatores preditores de eventos no longo prazo: maior gradiente diastólico transmitral médio ($p < 0,0001$), interação entre idade e AVM pós procedimento ($p < 0,0001$) mostrando que o impacto da área valvar diminui com a idade, interação entre sexo e calcificação valvar ($p < 0,0001$) mostrando que o impacto da anatomia valvar é mais forte em homens e a interação entre o ritmo e a classe NYHA, mostra um impacto da classe NYHA apenas em pacientes com fibrilação atrial ($p < 0,0001$). O escore total máximo foi definido como 13 pontos e permitiu definir 3 grupos de risco, de acordo com a classificação de Cormier correspondendo aos bons resultados funcionais previstos de 55,1% (grupo 1), 29,1% (grupo 2) e 10,5% (grupo 3) aos 20 anos na coorte de validação.[132]

Embora os valores normais de AVM variem entre 4 e 6 cm^2, a maioria dos indivíduos com área valvar mitral > 1,5 cm^2 é assintomática. Portanto, esse ponto de corte foi escolhido como o limiar para a definição do sucesso do procedimento.[37] Em nossa coorte, a AVM pós-procedimento ≤ 1,75 cm^2 foi um preditor independente de desfechos tardios. Já foi sugerido anteriormente que um ponto de corte de > 1,8 cm^2 deve ser considerado como um componente para resultados ótimos.[134]

5.3 Escores preditores

Embora a maioria dos cardiologistas use o escore de Wilkins como principal preditor de resultados após a VMPB, vários outros escores foram elaborados nos últimos 30 anos[61, 182] por meio de avaliação com ecocardiograma bidimensional, sugeridos para o avaliação da anatomia da VM.[58, 183] No entanto, nenhum dos escores disponíveis demonstrou ser superior a qualquer um dos outros.[182] Dessa forma, optamos por uma combinação de critérios clínicos e

ecocardiográficos para elaboração de nomogramas prognósticos de resultados imediatos e tardios após o procedimento.

Nesse contexto, podemos dizer que a avaliação da morfologia de VM e a anatomia funcional em relação a outros componentes valvares permanece um desafio, e a avaliação qualitativa do aparato subvalvar por ecocardiograma bidimensional subestima a gravidade da doença valvar.[184]

Iung et al. (1996), em uma série de 1.514 pacientes, elaboraram um escore preditor de sucesso do procedimento, após dividirem os pacientes em 3 grupos conforme critérios previamente estabelecidos de acordo com fluoroscopia e ecocardiograma,[113, 185] sendo que qualquer calcificação visível à fluoroscopia faria o paciente ser classificado como grupo 3, sendo portanto de maior complexidade anatômica. O exame ecocardiográfico era realizado no mesmo laboratório por três operadores experientes no dia anterior e 24 a 48 horas após a VMPB. Com uma taxa de sucesso imediato de 89%, o modelo logístico prognóstico para insucesso incluiu escore ecocardiográfico avançado (maior calcificação e doença subvalvar), menor AVM, maior idade. Essa pontuação é exclusiva por também levar em consideração o comprimento das cordoalhas.[55]

Em seguida, Anwar et al. (2010) propuseram um novo modelo de escore, utilizando o conceito relativamente recente de ETT 3D em tempo real para avaliação da VM, que fornece orientações exclusivas não obtidas pela ecocardiografia bidimensional de rotina [186] Esse novo escore variando de 0 a 31 pontos, foi baseado no ecocardiografia 3D em tempo real e aumentou a sensibilidade na detecção de calcificação e visualização da divisão comissural, fornecendo informações prognósticas adicionais ao escore de Wilkins.[65]

O estudo foi realizado em duas etapas. Na primeira etapa, a viabilidade do novo escore foi avaliado em 17 pacientes com EM. Verificou-se que o escore era viável e facilmente aplicado a todos os pacientes, com boa concordância inter e intra-observador. A segunda etapa foi planejada para validar a pontuação do escore em 74 pacientes submetidos a VMPB. A nova pontuação foi construída dividindo-se cada folheto da VM em 3 porções e era composto por 31 pontos (indicando anormalidade crescente), incluindo 6 pontos de espessura, 6 de mobilidade, 10 de calcificação e 9 de comprometimento do aparelho subvalvar. A pontuação total foi calculada e definida como leve (<8), moderada (8-13) ou grave (≥ 14). A morfologia valvar mitral foi avaliada usando o escore de Wilkins e comparado com o novo escore.[65]

Na segunda etapa do estudo de novo escore proposto por Anwar et al. (2010)[65], percebeu-se que houve uma melhora da avaliação da morfologia da VM, particularmente para

a detecção de calcificação e separação de comissuras. O novo escore ecocardiográfico 3D em tempo real se correlacionou com o escore de Wilkins para a avaliação da espessura e calcificação (r = 0,63; p < 0,0001 e r = 0,44; p < 0,0001, respectivamente). Os preditores de sucesso de VMPB pelo escore de Wilkins foi a calcificação do folheto e o envolvimento do aparelho subvalvar, e aqueles pelo novo escore ecocardiográfico 3D em tempo real foram a mobilidade do folheto e o envolvimento do aparelho subvalvar. A incidência e a gravidade da IM associaram-se a uma maior calcificação pelo escore. Em uma modelo multivariado, calcificação do folheto e espessura subvalvular por ecocardiograma 3D foram preditores independentes de 1 ano de sucesso após o procedimento. Uma desvantagem importante nesse estudo foi a falta de variáveis clínicas e hemodinâmicas. [65]

Em se tratando do *Echo Score Revisited* proposto por Nunes et al. (2014), elaborou-se um score com base em uma parcela de pacientes, validadas por uma nova amostra. Nesse estudo, os preditores independentes do sucesso imediato receberam um valor de pontos proporcional aos seus coeficientes de regressão: AVM ≤ 1 cm^2 (2), deslocamento máximo de folhetos ≤ 12 mm (3), razão da área comissural ≥ 1,25 (3) e comprometimento subvalvar (3). Três grupos de risco foram definidos: baixo (escore de 0-3), intermediário (escore de 5) e alto (escore de 6-11), com resultados subótimos de VMPB de 16,9%, 56,3% e 73,8%, respectivamente. A utilização do mesmo sistema de pontuação na coorte de validação produziu resultados subótimos de 11,8%, 72,7% e 87,5% nos grupos de baixo, intermediário e alto risco, respectivamente. um acompanhamento médio de 29 meses (variação de 0-146) a sobrevida livre de eventos a longo prazo foi fortemente determinada pelos resultados imediatos (OR: 5,38; IC 95% 3,22-8,98; p < 0,001). A sobrevida livre de eventos em 1, 3 e 5 anos de acompanhamento foi de 88%, 79% e 71% em pacientes com bons resultados em comparação com 49%, 32% e 12% naqueles que apresentaram resultado subótimo após procedimento. Preditores de resultados no longo prazo incluíram parâmetros clínicos, tais como idade (OR: 1,03; IC 95%: 1,008-1,053; p = 0,007), volume atrial esquerdo após o procedimento (OR: 1,009; IC 95%: 1,003-1,015; p = 0,002), grau de IM (OR: 1,740; IC 95%: 1,092-2,774; p = 0,02), GDm pós-procedimento (OR: 1,138; IC 95%: 1,016-1,273; p = 0,025) e pressão arterial pulmonar média após o procedimento (OR: 1,035; IC 95%: 1,008-1,062; p = 0,011).[66]

Na mesma linha de nossa pesquisa, Cruz-Gonzalez et al. (2009) elaboraram um escore multifatorial baseado em uma população relativamente grande (n = 1.085) e três anos de seguimento. Esse escore considerou características clínicas, ecocardiográficas e hemodinâmicas, sendo que 6 preditores independentes de sucesso da VMPB foram

identificados: idade < 55 anos, classe funcional NYHA I e II, AVM prévia ≥ 1 cm², IM prévia < 2, escore ecocardiográfico < 8 e sexo masculino. Este escore demonstrou maior sensibilidade e especificidade que o escore ecocardiográfico. Deve-se observar que a média de idade no estudo supracitado foi de 54,9 anos, ao contrário do perfil mais jovem de nossa amostra (média de 36,8 anos). Essa diferença pode levar a diferentes cenários, já que no Brasil e em outros países em desenvolvimento, a febre reumática é responsável por mais de 90% dos casos de estenose mitral, afetando a terceira e quarta década de vida, enquanto nos países desenvolvidos casos de EM degenerativa. associadas à calcificação do anel mitral e outras causas mistas estão aumentando.[140]

As publicações mais recentes da *American Heart Association* (AHA), ESC/EACTS mais recentes acerca da doença cardíaca de origem valvar reforçam características desfavoráveis para VMPB, definido pela presença de critérios clínicos (idade avançada, história de comissurotomia, classe IV da NYHA, FA permanente, hipertensão pulmonar grave) e características anatômicas (escore ecocardiográfico > 8, escore Cormier 3, AVM muito pequena, regurgitação tricúspide grave), que correspondem, em partes, à nossa análise.[32, 33]

5.4 Reestenose

Os desfechos no longo prazo são dependentes dos resultados imediatos após VMPB. Resultados não satisfatórios imediatamente após VMPB são em geral devido a abertura insuficiente da valva mitral, IM após procedimento, e eventualmente evoluindo com tamponamento cardíaco, óbito ou necessidade de cirurgia de troca valvar mitral, na maioria dos vasos. A definição de reestenose não é homogênea nos vários estudos, podendo ser baseada em aspectos clínicos, AVM, perda absoluta de área valvar, percentagem de perda desta área ou ausência de aumento da área. De forma contrária, após VMPB com sucesso, a deterioração funcional tardia é progressiva, e ocorre normalmente e uma constante taxa ao longo do tempo, como mostrado por Bouleti et al. (2012)[132] No entanto, a depender da população estudada, e da variabilidade de fatores e de critérios empregados pode haver uma variação de variando de 3% a 70%.[25, 124, 126]

A reestenose de VM tem sido mostrada como a principal causa de deterioração após VMPB com sucesso e a progressão da lesão valvar na DCR é altamente variável e multifatorial.[109, 128, 134, 145] Seja por novos surtos ou fluxo turbulento transmitral pode haver um um aumento da fusão comissural, espessamento e calcificação do aparelho de uma valva

já previamente deformada. Estas condições podem ocorrer tanto em valvas ainda sem abordagem bem como valvas com procedimentos prévios.[25]

A idade do paciente pode influenciar a reestenose no sentido no sentido de que reflete a duração da doença cardíaca reumática e portanto, contribuiu para mudanças estruturais da valva mitral.[132] Em nosso estudo, apesar dos grupos com e sem reestenose terem uma diferença significativa (p = 0,04) em relação à idade, não houve significância estatística na análise multivariada. Em relatos prévios, escore de Wilkins > 8 presença de calcificação pré-procedimento e menor AVM pós VMPB foram reportados como preditores de reestenose.[99, 124, 126, 128, 187, 188]

Em um estudo inicial de nossa série, apenas com pacientes muito jovens (< 18 anos) é reportado taxas elevadas de sucesso (91,7%) do procedimento, e em seguimento a curto prazo (média de 3,5 anos), os paciente apresentaram boa classe funcional e reestenose em 15% dos pacientes. Uma explicação plausível para essa alta taxa de reestenose ao longo de um curto espaço de tempo seria por ataques recorrentes e subclínicos de atividade reumática, sem necessariamente uma detecção clínica ou laboratorial.[36]

Em nosso estudo, ao longo de 24 anos, houve uma taxa acumulada de reestenose ecocardiográfica de 26%. Em estudo brasileiro semelhante, Cardoso et al. (2010) relata em 10 anos uma taxa de 23,3%.[25]

A análise ecocardiográfica é essencial para determinar os pacientes com elevada probabilidade de desenvolver reestenose no longo prazo. No entanto, é preciso ter em mente que a reestenose ecocardiográfica não necessariamente representa achados clínicos que justifiquem a indicação de uma redilatação de VM.

LIMITAÇÕES

6 LIMITAÇÕES

Este é um relatório único centro de uma instituição terciária com operadores altamente experientes no VMPB. Portanto, a extrapolação de nossos achados para outros locais deve ser vista com cautela. Dada a natureza retrospectiva da análise e a dificuldade de se ajustar para fatores de confusão desconhecidos na análise multivariada, é difícil discernir com precisão as contribuições relativas de fatores técnicos processuais versus o próprio processo reumático. No entanto, fornece dados do mundo real de uma grande coorte de pacientes que foram submetidos a VMPB e com um acompanhamento de mais de duas décadas.

A totalidade da nossa amostra é representada por pacientes com EM secundária à febre reumática. Além disso, eles eram mais jovens que os de outras séries semelhantes. Assim, a extrapolação de nossas descobertas para outras geografias e populações em todo o mundo deve ser vista com cautela.

Algumas variáveis hemodinâmicas, como pressão arterial pulmonar, não foram incluídas nessa análise considerando que na primeira década, as aferição e anotação de tais variáveis não era feita de rotina. Alternativamente, era possível incluir a avaliação da pressão arterial pulmonar estimada indiretamente pela ecocardiografia com Doppler, mas a mesma não foi realizada de uma maneira padronizada ao longo de todos esses anos.

A generalização de nosso escore atribuído ao nomograma é limitado, considerando a ausência de uma coorte para validação externa e pela natureza de centro único do estudo. Entretanto, uma experiência de único centro, com equipe clínica, ecocardiográfica e intervencionista semelhante nos assegura uma maior homogeneidade na escolha dos pacientes, indicação do procedimento e realização do mesmo, assim como o seguimento no longo prazo. Para uma maior aplicabilidade, uma validação com coorte externa, de forma prospectiva, seria essencial.

CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

Após mais de 30 anos da sua introdução, a VMPB representa uma opção terapêutica razoável de baixa mortalidade para o tratamento da maioria dos pacientes com estenose mitral reumática. Duas décadas após o sucesso da valvuloplastia mitral percutânea, mais de 75% dos pacientes seguidos ainda apresentam resultados sustentados. A previsão de resultados favoráveis tardios é multifatorial e fortemente determinada pela idade e sintomas prévios. A seleção de candidatos ao procedimento também deve levar em consideração os preditores de resultados no longo prazo, que nem sempre são os mesmos que prevêem resultados imediatos.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Tomai F, Gaspardone A, Versaci F, Ghini AS, Altamura L, De Luca L, 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. 2014;177:881-5.

2. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. Can J Cardiol. 2014;30:962-70.

3. Wunderlich NC, Dalvi B, Ho SY, Kux H, Siegel RJ. Rheumatic Mitral Valve Stenosis: Diagnosis and Treatment Options. Curr Cardiol Rep. 2019;21:14.

4. Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. Cochrane Database Syst Rev. 2006:Cd000023.

5. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. Lancet Infect Dis. 2005;5:685-94.

6. Rowe JC, Bland EF, Sprague HB, White PD. The course of mitral stenosis without surgery: ten- and twenty-year perspectives. Ann Intern Med. 1960;52:741-9.

7. Feinstein AR, Stern EK, Spagnuolo M. The prognosis of acute rheumatic fever. Am Heart J. 1964;68:817-34.

8. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. Nat Rev Cardiol. 2011;8:162-72.

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;24:1231-43.

10. Marijon E, Ou P, Celermajer DS, Ferreira B, Mocumbi AO, Jani D, et al. Prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiographic screening. N Engl J Med. 2007;357:470-6.

11. 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;9:297-309.

12. 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;31:719-27.

13. Tibazarwa KB, Volmink JA, Mayosi BM. Incidence of acute rheumatic fever in the world: a systematic review of population-based studies. Heart. 2008;94:1534-40.

14. Carapetis JR. Rheumatic heart disease in Asia. Circulation. 2008;118:2748-53.

15. Rizvi SF, Khan MA, Kundi A, Marsh DR, Samad A, Pasha O. Status of rheumatic heart disease in rural Pakistan. Heart. 2004;90:394-9.

16. Marijon E, Celermajer DS, Tafflet M, El-Haou S, Jani DN, Ferreira B, et al. Rheumatic heart disease screening by echocardiography: the inadequacy of World Health Organization criteria for optimizing the diagnosis of subclinical disease. Circulation. 2009;120:663-8.

17. Demirbag R, Sade LE, Aydin M, Bozkurt A, Acarturk E. The Turkish registry of heart valve disease. Turk Kardiyol Dern Ars. 2013;41:1-10.

18. Nascimento BR, Beaton AZ, Nunes MC, Diamantino AC, Carmo GA, Oliveira KK, et al. Echocardiographic prevalence of rheumatic heart disease in Brazilian schoolchildren: Data from the PROVAR study. Int J Cardiol. 2016;219:439-45.

19. Santos J, Carmo G, Beaton AZ, Lourenco TV, Diamantino AC, Nunes M, et al. Challenges for the Implementation of the First Large-Scale Rheumatic Heart Disease Screening Program in Brazil: The PROVAR Study Experience. Arq Bras Cardiol. 2017;108:370-4.

20. Nascimento BR, Sable C, Nunes MCP, Diamantino AC, Oliveira KKB, Oliveira CM, et al. Comparison Between Different Strategies of Rheumatic Heart Disease Echocardiographic Screening in Brazil: Data From the PROVAR (Rheumatic Valve Disease Screening Program) Study. J Am Heart Assoc. 2018;7.

21. Meira ZM, Goulart EM, Mota Cde C. Comparative study of clinical and Doppler echocardiographic evaluations of the progression of valve diseases in children and adolescents with rheumatic fever. Arq Bras Cardiol. 2006;86:32-8.

22. Zuhlke L, Engel ME, Karthikeyan G, Rangarajan S, Mackie P, Cupido B, et al. Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). Eur Heart J. 2015;36:1115-22a.

23. Roberts WC, Perloff JK. Mitral valvular disease. A clinicopathologic survey of the conditions causing the mitral valve to function abnormally. Ann Intern Med. 1972;77:939-75.

24. Gordon SP, Douglas PS, Come PC, Manning WJ. Two-dimensional and Doppler echocardiographic determinants of the natural history of mitral valve narrowing in patients with rheumatic mitral stenosis: implications for follow-up. J Am Coll Cardiol. 1992;19:968-73.

25. Cardoso LF, Ayres CV, Bento AM, Tarasoutchi F, Vieira ML, Grinberg M. Immediate and late results of percutaneous mitral valve repair in patients with mitral stenosis. Arq Bras Cardiol. 2010;94:383-90, 406-13.

26. Meira ZM, Goulart EM, Colosimo EA, Mota CC. Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvar disease in Brazilian children and adolescents. Heart. 2005;91:1019-22.

27. Chiang CW, Lo SK, Ko YS, Cheng NJ, Lin PJ, Chang CH. Predictors of systemic embolism in patients with mitral stenosis. A prospective study. Ann Intern Med. 1998;128:885-9.

28. Wood P. An appreciation of mitral stenosis: II. Investigations and results. Br Med J. 1954;1:1113-24.

29. Olesen KH. The natural history of 271 patients with mitral stenosis under medical treatment. Br Heart J. 1962;24:349-57.

30. Selzer A, Cohn KE. Natural history of mitral stenosis: a review. Circulation. 1972;45:878-90.

31. Munoz S, Gallardo J, Diaz-Gorrin JR, Medina O. Influence of surgery on the natural history of rheumatic mitral and aortic valve disease. Am J Cardiol. 1975;35:234-42.

32. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014;63:e57-185.

33. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017;38:2739-91.

34. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, et al. Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias: Abordagem das Lesões Anatomicamente Importantes. Arq Bras Cardiol. 2017;109:1-34.

35. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. Lancet. 2006;368:1005-11.

36. Mattos C, Braga SL, Esteves CA, Branco JM, Gomes NL, Maldonado M, et al. Percutaneous mitral valvotomy in patients eighteen years old and younger. Immediate and late results. Arq Bras Cardiol. 1999;73:373-81.

37. Chandrashekhar Y, Westaby S, Narula J. Mitral stenosis. Lancet. 2009;374:1271-83.

38. Movahed MR, Ahmadi-Kashani M, Kasravi B, Saito Y. Increased prevalence of mitral stenosis in women. J Am Soc Echocardiogr. 2006;19:911-3.

39. Watkins DA, Beaton AZ, Carapetis JR, Karthikeyan G, Mayosi BM, Wyber R, et al. Rheumatic Heart Disease Worldwide: JACC Scientific Expert Panel. J Am Coll Cardiol. 2018;72:1397-416.

40. van Hagen IM, Thorne SA, Taha N, Youssef G, Elnagar A, Gabriel H, et al. Pregnancy Outcomes in Women With Rheumatic Mitral Valve Disease: Results From the Registry of Pregnancy and Cardiac Disease. Circulation. 2018;137:806-16.

41. Rezk M, Elkilani O, Shaheen A, Gamal A, Badr H. Maternal hemodynamic changes and predictors of poor obstetric outcome in women with rheumatic heart disease: a five-year observational study. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018;31:1542-7.

42. Anwar AM, Soliman OI, Geleijnse ML, Nemes A, Vletter WB, ten Cate FJ. Assessment of left atrial volume and function by real-time three-dimensional echocardiography. Int J Cardiol. 2008;123:155-61.

43. Wunderlich NC, Beigel R, Siegel RJ. The role of echocardiography during mitral valve percutaneous interventions. Cardiol Clin. 2013;31:237-70.

44. Min SY, Song JM, Kim YJ, Park HK, Seo MO, Lee MS, et al. Discrepancy between mitral valve areas measured by two-dimensional planimetry and three-dimensional transoesophageal echocardiography in patients with mitral stenosis. Heart. 2013;99:253-8.

45. 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;4:580-8.

46. Sugeng L, Weinert L, Lammertin G, Thomas P, Spencer KT, Decara JM, et al. Accuracy of mitral valve area measurements using transthoracic rapid freehand 3-dimensional scanning: comparison with noninvasive and invasive methods. J Am Soc Echocardiogr. 2003;16:1292-300.

47. Wunderlich NC, Beigel R, Siegel RJ. Management of mitral stenosis using 2D and 3D echo-Doppler imaging. JACC Cardiovasc Imaging. 2013;6:1191-205.

48. Wunderlich NC, Beigel R, Ho SY, Nietlispach F, Cheng R, Agricola E, et al. Imaging for Mitral Interventions: Methods and Efficacy. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;11:872-901.

49. 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. J Am Coll Cardiol. 2008;52:e1-142.

50. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J. 2012;33:2451-96.

51. 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;22:1-23; quiz 101-2.

52. Thomas JD, Newell JB, Choong CY, Weyman AE. Physical and physiological determinants of transmitral velocity: numerical analysis. Am J Physiol. 1991;260:H1718-31.

53. Gorlin R, Gorlin SG. Hydraulic formula for calculation of the area of the stenotic mitral valve, other cardiac valves, and central circulatory shunts. I. Am Heart J. 1951;41:1-29.

54. 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;60:299-308.

55. Iung B, Cormier B, Ducimetiere P, Porte JM, Nallet O, Michel PL, et al. Immediate results of percutaneous mitral commissurotomy. A predictive model on a series of 1514 patients. Circulation. 1996;94:2124-30.

56. Chen CG, Wang X, Wang Y, Lan YF. Value of two-dimensional echocardiography in selecting patients and balloon sizes for percutaneous balloon mitral valvuloplasty. J Am Coll Cardiol. 1989;14:1651-8.

57. Nobuyoshi M, Hamasaki N, Kimura T, Nosaka H, Yokoi H, Yasumoto H, et al. Indications, complications, and short-term clinical outcome of percutaneous transvenous mitral commissurotomy. Circulation. 1989;80:782-92.

58. Reid CL, Chandraratna PA, Kawanishi DT, Kotlewski A, Rahimtoola SH. Influence of mitral valve morphology on double-balloon catheter balloon valvuloplasty in patients with mitral stenosis. Analysis of factors predicting immediate and 3-month results. Circulation. 1989;80:515-24.

59. Cannan CR, Nishimura RA, Reeder GS, Ilstrup DR, Larson DR, Holmes DR, et al. Echocardiographic assessment of commissural calcium: a simple predictor of outcome after percutaneous mitral balloon valvotomy. J Am Coll Cardiol. 1997;29:175-80.

60. Sutaria N, Northridge DB, Shaw TR. Significance of commissural calcification on outcome of mitral balloon valvotomy. Heart. 2000;84:398-402.

61. Padial LR, Freitas N, Sagie A, Newell JB, Weyman AE, Levine RA, et al. Echocardiography can predict which patients will develop severe mitral regurgitation after percutaneous mitral valvulotomy. J Am Coll Cardiol. 1996;27:1225-31.

62. Palacios IF, Sanchez PL, Harrell LC, Weyman AE, Block PC. Which patients benefit from percutaneous mitral balloon valvuloplasty? Prevalvuloplasty and postvalvuloplasty variables that predict long-term outcome. Circulation. 2002;105:1465-71.

63. Henry WL, Griffith JM, Michaelis LL, McIntosh CL, Morrow AG, Epstein SE. Measurement of mitral orifice area in patients with mitral valve disease by real-time, two-dimensional echocardiography. Circulation. 1975;51:827-31.

64. Martin RP, Rakowski H, Kleiman JH, Beaver W, London E, Popp RL. Reliability and reproducibility of two dimensional echocardiograph measurement of the stenotic mitral valve orifice area. Am J Cardiol. 1979;43:560-8.

65. 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;23:13-22.

66. Nunes MC, Tan TC, Elmariah S, do Lago R, Margey R, Cruz-Gonzalez I, et al. The echo score revisited: Impact of incorporating commissural morphology and leaflet displacement to the prediction of outcome for patients undergoing percutaneous mitral valvuloplasty. Circulation. 2014;129:886-95.

67. Turi ZG, Reyes VP, Raju BS, Raju AR, Kumar DN, Rajagopal P, et al. Percutaneous balloon versus surgical closed commissurotomy for mitral stenosis. A prospective, randomized trial. Circulation. 1991;83:1179-85.

68. Cavalcante JL, Rodriguez LL, Kapadia S, Tuzcu EM, Stewart WJ. Role of echocardiography in percutaneous mitral valve interventions. JACC Cardiovasc Imaging. 2012;5:733-46.

69. Mahfouz RA. Utility of the posterior to anterior mitral valve leaflets length ratio in prediction of outcome of percutaneous balloon mitral valvuloplasty. Echocardiography. 2011;28:1068-73.

70. Valocik G, Kamp O, Mannaerts HF, Visser CA. New quantitative three-dimensional echocardiographic indices of mitral valve stenosis: new 3D indices of mitral stenosis. Int J Cardiovasc Imaging. 2007;23:707-16.

71. Partik BL, Stadler A, Schamp S, Koller A, Voracek M, Heinz G, et al. 3D versus 2D ultrasound: accuracy of volume measurement in human cadaver kidneys. Invest Radiol. 2002;37:489-95.

72. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. J Am Soc Echocardiogr. 2017;30:303-71.

73. Lee AP, Hsiung MC, Salgo IS, Fang F, Xie JM, Zhang YC, et al. Quantitative analysis of mitral valve morphology in mitral valve prolapse with real-time 3-dimensional echocardiography: importance of annular saddle shape in the pathogenesis of mitral regurgitation. Circulation. 2013;127:832-41.

74. Alkhouly AA, Al-Amin AM, Mukarrab MI. Role of three dimensional transesophageal echocardiography in predicting mitral regurgitation after percutaneous balloon mitral valvuloplasty. Indian Heart J. 2018;70:836-42.

75. Kim SS, Ko SM, Song MG, Chee HK, Kim JS, Hwang HK, et al. Quantification of stenotic mitral valve area and diagnostic accuracy of mitral stenosis by dual-source computed tomography in patients with atrial fibrillation: comparison with cardiovascular magnetic resonance and transthoracic echocardiography. Int J Cardiovasc Imaging. 2015;31 Suppl 1:103-14.

76. Miyasaka Y, Tsujimoto S, Maeba H, Yuasa F, Takehana K, Dote K, et al. Left atrial volume by real-time three-dimensional echocardiography: validation by 64-slice multidetector computed tomography. J Am Soc Echocardiogr. 2011;24:680-6.

77. Uygur B, Celik O, Ustabasioglu FE, Akinci O, Erturk M. Three-dimensional transesophageal echocardiography vs cardiac magnetic resonance in the assessment of planimetric mitral valve area in rheumatic mitral stenosis. Echocardiography. 2018;35:1621-5.

78. de Agustin JA, Nanda NC, Gill EA, de Isla LP, Zamorano JL. The use of three-dimensional echocardiography for the evaluation of and treatment of mitral stenosis. Cardiol Clin. 2007;25:311-8.

79. Keller AM, Gopal AS, King DL. Left and right atrial volume by freehand three-dimensional echocardiography: in vivo validation using magnetic resonance imaging. Eur J Echocardiogr. 2000;1:55-65.

80. Perez de Isla L, Casanova C, Almeria C, Rodrigo JL, Cordeiro P, Mataix L, et al. Which method should be the reference method to evaluate the severity of rheumatic mitral stenosis? Gorlin's method versus 3D-echo. Eur J Echocardiogr. 2007;8:470-3.

81. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. J Cardiovasc Magn Reson. 2004;6:727-65.

82. Helvacioglu F, Yildirimturk O, Duran C, Yurdakul S, Tayyareci Y, Ulusoy OL, et al. The evaluation of mitral valve stenosis: comparison of transthoracic echocardiography and cardiac magnetic resonance. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2014;15:164-9.

83. Mutnuru PC, Singh SN, D'Souza J, Perubhotla LM. Cardiac MR Imaging in the Evaluation of Rheumatic Valvular Heart Diseases. J Clin Diagn Res. 2016;10:Tc06-9.

84. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. Circulation. 2009;119:1541-51.

85. al Kasab SM, Sabag T, al Zaibag M, Awaad M, al Bitar I, Halim MA, et al. Beta-adrenergic receptor blockade in the management of pregnant women with mitral stenosis. Am J Obstet Gynecol. 1990;163:37-40.

86. Hu CL, Jiang H, Tang QZ, Zhang QH, Chen JB, Huang CX, et al. Comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation after percutaneous mitral balloon valvotomy: a randomised controlled study. Heart. 2006;92:1096-101.

87. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2017;135:e1159-e95.

88. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Europace. 2016;18:1609-78.

89. Iung B, Leenhardt A, Extramiana F. Management of atrial fibrillation in patients with rheumatic mitral stenosis. Heart. 2018;104:1062-8.

90. Perez-Gomez F, Alegria E, Berjon J, Iriarte JA, Zumalde J, Salvador A, et al. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with

valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. J Am Coll Cardiol. 2004;44:1557-66.

91. Inoue K, Owaki T, Nakamura T, Kitamura F, Miyamoto N. Clinical application of transvenous mitral commissurotomy by a new balloon catheter. J Thorac Cardiovasc Surg. 1984;87:394-402.

92. Al Zaibag M, Ribeiro PA, Al Kasab S, Al Fagih MR. Percutaneous double-balloon mitral valvotomy for rheumatic mitral-valve stenosis. Lancet. 1986;1:757-61.

93. McKay RG, Lock JE, Keane JF, Safian RD, Aroesty JM, Grossman W. Percutaneous mitral valvuloplasty in an adult patient with calcific rheumatic mitral stenosis. J Am Coll Cardiol. 1986;7:1410-5.

94. Palacios IF, Lock JE, Keane JF, Block PC. Percutaneous transvenous balloon valvotomy in a patient with severe calcific mitral stenosis. J Am Coll Cardiol. 1986;7:1416-9.

95. Cribier A, Eltchaninoff H, Koning R, Rath PC, Arora R, Imam A, et al. Percutaneous Mechanical Mitral Commissurotomy With a Newly Designed Metallic Valvulotome. Circulation. 1999;99:793-9.

96. Bonhoeffer P, Piechaud JF, Sidi D, Yonga G, Jowi C, Joshi M, et al. Mitral dilatation with the Multi-Track system: an alternative approach. Cathet Cardiovasc Diagn. 1995;36:189-93.

97. Bonhoeffer P, Esteves C, Casal U, Tortoledo F, Yonga G, Patel T, et al. Percutaneous mitral valve dilatation with the Multi-Track System. Catheter Cardiovasc Interv. 1999;48:178-83.

98. Cribier A, Rath PC, Letac B. Percutaneous mitral valvotomy with a metal dilatator. Lancet. 1997;349:1667.

99. Ben-Farhat M, Betbout F, Gamra H, Maatouk F, Ben-Hamda K, Abdellaoui M, et al. Predictors of long-term event-free survival and of freedom from restenosis after percutaneous balloon mitral commissurotomy. Am Heart J. 2001;142:1072-9.

100. Fawzy ME. Long-term results up to 19 years of mitral balloon valvuloplasty. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2009;17:627-33.

101. Gomes NL, Esteves CA, Braga SL, Ramos AI, Meneghelo ZM, Mattos LA, et al. Mitral valvuloplasty with double balloon catheter. Analysis of 200 cases. Arq Bras Cardiol. 1992;58:269-74.

102. Arora R, Nair M, Kalra GS, Nigam M, Khalilullah M. Immediate and long-term results of balloon and surgical closed mitral valvotomy: a randomized comparative study. Am Heart J. 1993;125:1091-4.

103. Dreyfus J, Cimadevilla C, Nguyen V, Brochet E, Lepage L, Himbert D, et al. Feasibility of percutaneous mitral commissurotomy in patients with commissural mitral valve calcification. Eur Heart J. 2014;35:1617-23.

104. Iung B, Nicoud-Houel A, Fondard O, Hafid A, Haghighat T, Brochet E, et al. Temporal trends in percutaneous mitral commissurotomy over a 15-year period. Eur Heart J. 2004;25:701-7.

105. Ben Farhat M, Ayari M, Maatouk F, Betbout F, Gamra H, Jarra M, et al. Percutaneous balloon versus surgical closed and open mitral commissurotomy: seven-year follow-up results of a randomized trial. Circulation. 1998;97:245-50.

106. Dean LS, Mickel M, Bonan R, Holmes DR, Jr., O'Neill WW, Palacios IF, et al. Four-year follow-up of patients undergoing percutaneous balloon mitral commissurotomy. A report from the National Heart, Lung, and Blood Institute Balloon Valvuloplasty Registry. J Am Coll Cardiol. 1996;28:1452-7.

107. Abascal VM, Wilkins GT, Choong CY, Thomas JD, Palacios IF, Block PC, et al. Echocardiographic evaluation of mitral valve structure and function in patients followed for at least 6 months after percutaneous balloon mitral valvuloplasty. J Am Coll Cardiol. 1988;12:606-15.

108. Post JR, Feldman T, Isner J, Herrmann HC. Inoue balloon mitral valvotomy in patients with severe valvular and subvalvular deformity. J Am Coll Cardiol. 1995;25:1129-36.

109. Iung B, Garbarz E, Michaud P, Helou S, Farah B, Berdah P, et al. Late results of percutaneous mitral commissurotomy in a series of 1024 patients. Analysis of late clinical deterioration: frequency, anatomic findings, and predictive factors. Circulation. 1999;99:3272-8.

110. Chen CR, Cheng TO, Chen JY, Huang YG, Huang T, Zhang B. Long-term results of percutaneous balloon mitral valvuloplasty for mitral stenosis: a follow-up study to 11 years in 202 patients. Cathet Cardiovasc Diagn. 1998;43:132-9.

111. Chen CR, Cheng TO. Percutaneous balloon mitral valvuloplasty by the Inoue technique: a multicenter study of 4832 patients in China. Am Heart J. 1995;129:1197-203.

112. Multicenter experience with balloon mitral commissurotomy. NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry Report on immediate and 30-day follow-up results. The National Heart, Lung, and Blood Institute Balloon Valvuloplasty Registry Participants. Circulation. 1992;85:448-61.

113. Vahanian A, Michel PL, Cormier B, Vitoux B, Michel X, Slama M, et al. Results of percutaneous mitral commissurotomy in 200 patients. Am J Cardiol. 1989;63:847-52.

114. Kirklin JW. Percutaneous balloon versus surgical closed commissurotomy for mitral stenosis. Circulation. 1991;83:1450-1.

115. Badheka AO, Shah N, Ghatak A, Patel NJ, Chothani A, Mehta K, et al. Balloon mitral valvuloplasty in the United States: a 13-year perspective. Am J Med. 2014;127:1126.e1-12.

116. Bouleti C, Iung B, Himbert D, Messika-Zeitoun D, Brochet E, Garbarz E, et al. Relationship between valve calcification and long-term results of percutaneous mitral commissurotomy for rheumatic mitral stenosis. Circ Cardiovasc Interv. 2014;7:381-9.

117. Cruz-Gonzalez I, Semigram MJ, Inglessis-Azuaje I, Sanchez-Ledesma M, Martin-Moreiras J, Jneid H, et al. Effect of elevated pulmonary vascular resistance on outcomes after percutaneous mitral valvuloplasty. Am J Cardiol. 2013;112:580-4.

118. Feldman T, Herrmann HC, Inoue K. Technique of percutaneous transvenous mitral commissurotomy using the Inoue balloon catheter. Cathet Cardiovasc Diagn. 1994;Suppl 2:26-34.

119. Rihal CS, Holmes DR, Jr. Percutaneous balloon mitral valvuloplasty: issues involved in comparing techniques. Cathet Cardiovasc Diagn. 1994;Suppl 2:35-41.

120. Abascal VM, Wilkins GT, O'Shea JP, Choong CY, Palacios IF, Thomas JD, et al. Prediction of successful outcome in 130 patients undergoing percutaneous balloon mitral valvotomy. Circulation. 1990;82:448-56.

121. Desideri A, Vanderperren O, Serra A, Barraud P, Petitclerc R, Lesperance J, et al. Long-term (9 to 33 months) echocardiographic follow-up after successful percutaneous mitral commissurotomy. Am J Cardiol. 1992;69:1602-6.

122. Fawzy ME, Mimish L, Sivanandam V, Lingamanaicker J, al-Amri M, Khan B, et al. Advantage of Inoue balloon catheter in mitral balloon valvotomy: experience with 220 consecutive patients. Cathet Cardiovasc Diagn. 1996;38:9-14.

123. Fawzy ME, Ribeiro PA, Dunn B, Galal O, Muthusamy R, Shaikh A, et al. Percutaneous mitral valvotomy with the Inoue balloon catheter in children and adults: immediate results and early follow-up. Am Heart J. 1992;123:462-5.

124. Palacios IF, Block PC, Wilkins GT, Weyman AE. Follow-up of patients undergoing percutaneous mitral balloon valvotomy. Analysis of factors determining restenosis. Circulation. 1989;79:573-9.

125. Pavlides GS, Nahhas GT, London J, Gangadharan C, Troszak E, Barth-Jones D, et al. Predictors of long-term event-free survival after percutaneous balloon mitral valvuloplasty. Am J Cardiol. 1997;79:1370-4.

126. Trevino AJ, Ibarra M, Garcia A, Uribe A, de la Fuente F, Bonfil MA, et al. Immediate and long-term results of balloon mitral commissurotomy for rheumatic mitral stenosis: comparison between Inoue and double-balloon techniques. Am Heart J. 1996;131:530-6.

127. Cohen DJ, Kuntz RE, Gordon SP, Piana RN, Safian RD, McKay RG, et al. Predictors of long-term outcome after percutaneous balloon mitral valvuloplasty. N Engl J Med. 1992;327:1329-35.

128. Hernandez R, Banuelos C, Alfonso F, Goicolea J, Fernandez-Ortiz A, Escaned J, et al. Long-term clinical and echocardiographic follow-up after percutaneous mitral valvuloplasty with the Inoue balloon. Circulation. 1999;99:1580-6.

129. Fawzy ME, Fadel B, Al-Sergani H, Al Amri M, Hassan W, Abdulbaki K, et al. Long-term results (up to 16.5 years) of mitral balloon valvuloplasty in a series of 518 patients and predictors of long-term outcome. J Interv Cardiol. 2007;20:66-72.

130. Bouleti C, Iung B, Himbert D, Brochet E, Messika-Zeitoun D, Detaint D, et al. Reinterventions after percutaneous mitral commissurotomy during long-term follow-up, up to 20 years: the role of repeat percutaneous mitral commissurotomy. Eur Heart J. 2013;34:1923-30.

131. Pan M, Medina A, Suarez de Lezo J, Hernandez E, Romero M, Pavlovic D, et al. Factors determining late success after mitral balloon valvulotomy. Am J Cardiol. 1993;71:1181-5.

132. Bouleti C, Iung B, Laouenan C, Himbert D, Brochet E, Messika-Zeitoun D, 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. 2012;125:2119-27.

133. Fawzy ME, Hassan W, Stefadouros M, Moursi M, El Shaer F, Chaudhary MA. Prevalence and fate of severe pulmonary hypertension in 559 consecutive patients with severe rheumatic mitral stenosis undergoing mitral balloon valvotomy. J Heart Valve Dis. 2004;13:942-7; discussion 7-8.

134. Song JK, Song JM, Kang DH, Yun SC, Park DW, Lee SW, et al. Restenosis and adverse clinical events after successful percutaneous mitral valvuloplasty: immediate post-procedural mitral valve area as an important prognosticator. Eur Heart J. 2009;30:1254-62.

135. Leon MN, Harrell LC, Simosa HF, Mahdi NA, Pathan A, Lopez-Cuellar J, et al. Mitral balloon valvotomy for patients with mitral stenosis in atrial fibrillation: immediate and long-term results. J Am Coll Cardiol. 1999;34:1145-52.

136. Sagie A, Schwammenthal E, Newell JB, Harrell L, Joziatis TB, Weyman AE, et al. Significant tricuspid regurgitation is a marker for adverse outcome in patients undergoing percutaneous balloon mitral valvuloplasty. J Am Coll Cardiol. 1994;24:696-702.

137. Sanchez PL, Rodriguez-Alemparte M, Inglessis I, Palacios IF. The impact of age in the immediate and long-term outcomes of percutaneous mitral balloon valvuloplasty. J Interv Cardiol. 2005;18:217-25.

138. Fawzy ME, Shoukri M, Al Buraiki J, Hassan W, El Widaal H, Kharabsheh S, 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. 2007;16:454-60.

139. Fawzy ME, Shoukri M, Hassan W, Nambiar V, Stefadouros M, Canver CC. The impact of mitral valve morphology on the long-term outcome of mitral balloon valvuloplasty. Catheter Cardiovasc Interv. 2007;69:40-6.

140. Cruz-Gonzalez I, Sanchez-Ledesma M, Sanchez PL, Martin-Moreiras J, Jneid H, Rengifo-Moreno P, et al. Predicting success and long-term outcomes of percutaneous mitral valvuloplasty: a multifactorial score. Am J Med. 2009;122:581.e11-9.

141. Pathan AZ, Mahdi NA, Leon MN, Lopez-Cuellar J, Simosa H, Block PC, et al. Is redo percutaneous mitral balloon valvuloplasty (PMV) indicated in patients with post-PMV mitral restenosis? J Am Coll Cardiol. 1999;34:49-54.

142. Grahn D, Makam M, Craig Heller H. A method to reduce heat strain while clad in encapsulating outerwear. J Occup Environ Hyg. 2018;15:573-9.

143. Kang DH, Park SW, Song JK, Kim HS, Hong MK, Kim JJ, et al. Long-term clinical and echocardiographic outcome of percutaneous mitral valvuloplasty: randomized comparison of Inoue and double-balloon techniques. J Am Coll Cardiol. 2000;35:169-75.

144. Kim MJ, Song JK, Song JM, Kang DH, Kim YH, Lee CW, et al. Long-term outcomes of significant mitral regurgitation after percutaneous mitral valvuloplasty. . Circulation. 2006;114:2815–22.

145. Wang A, Krasuski RA, Warner JJ, Pieper K, Kisslo KB, Bashore TM, et al. Serial echocardiographic evaluation of restenosis after suc- cessful percutaneous mitral commissurotomy. . J Am Coll Cardiol. 2002;39:328-34.

146. Herrmann HC, Ramaswamy K, Isner JM, Feldman TE, Carroll JD, Pichard AD, et al. Factors influencing immediate results, complications, and short-term follow-up status after Inoue balloon mitral valvotomy: a North American multi- center study. . Am Heart J 1992;124:160–6.

147. Ben Farhat M, Ayari M, Maatouk F, Betbout F, Gamra H, Jarrar M, et al. Percutaneous balloon versus surgical closed and open mitral commissurotomy: seven-year follow-up results of a randomized trial. Circulation. 1998;97:245–50.

148. Lau KW, Ding ZP, Quek S, Kwok V, Hung JS. Long-term (36 - 63 months) clinical and echocardiographic follow-up after Inoue balloon mitral commissurotomy. Cathet Cardiovasc Diagn. 1998;43:33–8.

149. Chen CR, Cheng TO, Chen JY, Zhou YL, Mei J, Ma TZ. Long-term results of percutaneous mitral valvuloplasty with the Inoue balloon catheter. . Am J Cardiol. 1992; 70:1445-8.

150. Gordon SP, Douglas PS, Come PC, Manning WJ. Two-dimensional and Doppler echocardiographic determinants of natural history of mitral valve narrowing in patients with rheumatic mitral stenosis: implications for follow-up. . J Am Coll Cardiol 1992;19:968–73.

151. Sagie A, Freitas N, Padial LR, Leavitt M, Morris E, Weyman AE, et al. Doppler echocardiographic assessment of long-term progression of mitral steno- sis in 103 patients: valve area and right heart disease. . J Am Coll Cardiol. 1996;28:472-9.

152. Meneveau N, Schiele F, Seronde MF, Breton V, Gupta S, Bernard Y, et al. Predictors of event-free survival after percutaneous mitral commissurotomy. Heart. 1998;80:359-64.

153. Opitz CF, Blindt R, Blumberg F, Borst MM, Bruch L, Leuchte HH, et al. Pulmonary hypertension: Hemodynamic evaluation. Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. Int J Cardiol. 2011;154 Suppl 1:S13-9.

154. Arora R, Nair M, Kalra GS, Sethi KK, Mohan JC, Nigam M, et al. Non-surgical mitral valvuloplasty for rheumatic mitral stenosis. Indian Heart J. 1990;42:329-34.

155. Arora R, Kalra GS, Murty GS, Trehan V, Jolly N, Mohan JC, et al. Percutaneous transatrial mitral commissurotomy: immediate and intermediate results. J Am Coll Cardiol. 1994;23:1327-32.

156. Palacios IF. Percutaneous mitral balloon valvuloplasty. In: Sievert H, ed. Percutaneous Interventions for Congenital Heart Disease. London: Informa Healthcare, 2007:177-184.

157. Helmcke F, Nanda NC, Hsiung MC, Soto B, Adey CK, Goyal RG, et al. Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes. Circulation. 1987;75:175-83.

158. Bassand JP, Schiele F, Bernard Y, Anguenot T, Payet M, Ba SA, et al. The double-balloon and Inoue techniques in percutaneous mitral valvuloplasty: comparative results in a series of 232 cases. J Am Coll Cardiol. 1991;18:982-9.

159. Sellers RD, Levy MJ, Amplatz K, Lillehei CW. Left retrograde cardioangiography in acquired cardiac disease: technic, indications and interpretations in 700 cases. Am J Cardiol. 1964;14:437-47.

160. J B. Nomograms. Encylopedia of Statistical Sciences. Johnson SKaN, editor. New York: Wiley; 1985.

161. Ribeiro AL, Duncan BB, Brant LC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular Health in Brazil: Trends and Perspectives. Circulation. 2016;133:422-33.

162. Lawrence JG, Carapetis JR, Griffiths K, Edwards K, Condon JR. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: incidence and progression in the Northern Territory of Australia, 1997 to 2010. Circulation. 2013;128:492-501.

163. Pasca I, Dang P, Tyagi G, Pai RG. Survival in Patients with Degenerative Mitral Stenosis: Results from a Large Retrospective Cohort Study. J Am Soc Echocardiogr. 2016;29:461-9.

164. Andell P, Li X, Martinsson A, Andersson C, Stagmo M, Zoller B, et al. Epidemiology of valvular heart disease in a Swedish nationwide hospital-based register study. Heart. 2017;103:1696-703.

165. Mangione JA, Zuliani MF, Del Castillo JM, Nogueira EA, Arie S. Percutaneous double balloon mitral valvuloplasty in pregnant women. Am J Cardiol. 1989;64:99-102.

166. Barbosa PJ, Lopes AA, Feitosa GS, Almeida RV, Silva RM, Brito JC, et al. Prognostic factors of rheumatic mitral stenosis during pregnancy and puerperium. Arq Bras Cardiol. 2000;75:215-24.

167. Mangione JA, Arie S, de Oliveira SA, Alvarez GE, Salman AA, Zuliani MF, et al. Mitral valvuloplasty with balloon catheterization in pregnant patients. Report of 3 cases. Arq Bras Cardiol. 1989;52:99-101.

168. Esteves CA, Ramos AI, Braga SL, Harrison JK, Sousa JE. Effectiveness of percutaneous balloon mitral valvotomy during pregnancy. Am J Cardiol. 1991;68:930-4.

169. Franken RA. Acute pulmonary edema in pregnancy. Arq Bras Cardiol. 1986;47:413-5.

170. Morley CA, Lim BA. The risks of delay in diagnosis of breathlessness in pregnancy. Bmj. 1995;311:1083-4.

171. Esteves CA, Munoz JS, Braga S, Andrade J, Meneghelo Z, Gomes N, et al. Immediate and long-term follow-up of percutaneous balloon mitral valvuloplasty in pregnant patients with rheumatic mitral stenosis. Am J Cardiol. 2006;98:812-6.

172. ESTEVES CA. Valvotomia mitral percutânea por cateter balão em pacientes grávidas portadoras de estenose mitral reumática: resultados imediatos e seguimento tardio. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.; 2002.

173. Sivadasanpillai H, Srinivasan A, Sivasubramoniam S, Mahadevan KK, Kumar A, Titus T, et al. Long-term outcome of patients undergoing balloon mitral valvotomy in pregnancy. Am J Cardiol. 2005;95:1504-6.

174. A G, W K, Fa N, Me F. Mitral balloon valvuloplasty during pregnancy:The long term up to 17 years obstetric outcome and childhood development. Pak J Med Sci. 2014;30:86-90.

175. Gamra H, Ben-Farhat M, Betbout F, Addad F, Ben-Rejeb R, Dridi Z, et al. Long term outcome of balloon mitral commissurotomy during pregnancy: a prospective physical and mental evaluation of babies. EuroIntervention. 2006;2:302-9.

176. Neumayer U, Schmidt HK, Fassbender D, Mannebach H, Bogunovic N, Horstkotte D. Early (three-month) results of percutaneous mitral valvotomy with the Inoue balloon in 1,123 consecutive patients comparing various age groups. Am J Cardiol. 2002;90:190-3.

177. Cardoso LF, Grinberg M, Pomerantzeff PM, Rati MA, Medeiros CC, Vieira ML, et al. Comparison of open commissurotomy and balloon valvuloplasty in mitral stenosis. A five-year follow-up. Arq Bras Cardiol. 2004;83:248-52; 3-7.

178. Zamorano J, Perez de Isla L, Sugeng L, Cordeiro P, Rodrigo JL, Almeria C, et al. Non-invasive assessment of mitral valve area during percutaneous balloon mitral valvuloplasty: role of real-time 3D echocardiography. Eur Heart J. 2004;25:2086-91.

179. Applebaum RM, Kasliwal RR, Kanojia A, Seth A, Bhandari S, Trehan N, et al. Utility of three-dimensional echocardiography during balloon mitral valvuloplasty. J Am Coll Cardiol. 1998;32:1405-9.

180. Messika-Zeitoun D, Blanc J, Iung B, Brochet E, Cormier B, Himbert D, et al. Impact of degree of commissural opening after percutaneous mitral commissurotomy on long-term outcome. JACC Cardiovasc Imaging. 2009;2:1-7.

181. Vieira ML, Silva MC, Wagner CR, Dallan LA, Kajita LJ, Oliveira WA, et al. Left atrium reverse remodeling in patients with mitral valve stenosis after percutaneous

valvuloplasty: a 2- and 3-dimensional echocardiographic study. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2013;66:17-23.

182. Roberts BJ, Grayburn PA. Color flow imaging of the vena contracta in mitral regurgitation: technical considerations. J Am Soc Echocardiogr. 2003;16:1002-6.

183. Reid CL, Otto CM, Davis KB, Labovitz A, Kisslo KB, McKay CR. Influence of mitral valve morphology on mitral balloon commissurotomy: immediate and six-month results from the NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry. Am Heart J. 1992;124:657-65.

184. Turgeman Y, Atar S, Rosenfeld T. The subvalvular apparatus in rheumatic mitral stenosis: methods of assessment and therapeutic implications. Chest. 2003;124:1929-36.

185. Cormier B, Vahanian A, Michel PL, Starkman C, Enriquez L, Kulas A, et al. Evaluation by two-dimensional and doppler echocardiography of the results of percutaneous mitral valvuloplasty. Arch Mal Coeur Vaiss. 1989;82:185-91.

186. Sugeng L, Coon P, Weinert L, Jolly N, Lammertin G, Bednarz JE, et al. Use of real-time 3-dimensional transthoracic echocardiography in the evaluation of mitral valve disease. J Am Soc Echocardiogr. 2006;19:413-21.

187. Langerveld J, Thijs Plokker HW, Ernst SM, Kelder JC, Jaarsma W. Predictors of clinical events or restenosis during follow-up after percutaneous mitral balloon valvotomy. Eur Heart J. 1999;20:519-26.

188. Zhang HP, Ruiz CE, Allen JW, Lau FY. A novel prognostic scoring system to predict late outcome after percutaneous balloon valvotomy in patients with severe mitral stenosis. Am Heart J. 1997;134:772-8.

189. Zimmet AD, Almeida AA, Harper RW, Smolich JJ, Goldstein J, Shardey GC, et al. Predictors of surgery after percutaneous mitral valvuloplasty. Ann Thorac Surg. 2006;82:828-33.

190. Jneid H, Cruz-Gonzalez I, Sanchez-Ledesma M, Maree AO, Cubeddu RJ, Leon ML, et al. Impact of pre- and postprocedural mitral regurgitation on outcomes after percutaneous mitral valvuloplasty for mitral stenosis. Am J Cardiol. 2009;104:1122-7.

191. Fawzy ME, Shoukri M, Fadel B, Badr A, Al Ghamdi A, Canver C. Long-term (up to 18 years) clinical and echocardiographic results of mitral balloon valvuloplasty in 531 consecutive patients and predictors of outcome. Cardiology. 2009;113:213-21.

192. Kim KH, Kim YJ, Shin DH, Chang SA, Kim HK, Sohn DW, et al. Left atrial remodelling in patients with successful percutaneous mitral valvuloplasty: determinants and impact on long-term clinical outcome. Heart. 2010;96:1050-5.

193. Chmielak Z, Klopotowski M, Demkow M, Konka M, Hoffman P, Kukula K, et al. Percutaneous mitral balloon valvuloplasty beyond 65 years of age. Cardiol J. 2013;20:44-51.

194. Martinez RG, Fajuri NA, Cordova AS, Braun JS, Marchant DE, Guarda SE, et al. Long term results of mitral balloon valvuloplasty. Rev Med Chil. 2014;142:1363-70.

195. Jorge E, Pan M, Baptista R, Romero M, Ojeda S, Suarez de Lezo J, et al. Predictors of Very Late Events After Percutaneous Mitral Valvuloplasty in Patients With Mitral Stenosis. Am J Cardiol. 2016;117:1978-84.

196. Rodrigues I, Branco L, Patricio L, Bernardes L, Abreu J, Cacela D, et al. Long-Term Follow Up After Successful Percutaneous Balloon Mitral Valvuloplasty. J Heart Valve Dis. 2017;26:659-66.

197. Braiteh N, Zgheib A, Kashou AH, Dimassi H, Ghanem G. Immediate and long-term results of percutaneous mitral commissurotomy: up to 15 years. Am J Cardiovasc Dis. 2019;9:34-41.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Principais estudos de seguimento no longo prazo de pacientes submetidos a valvuloplastia mitral percutânea por balão

Estudo	n	Ano de publicação	Seguimento máximo (anos)	Mediana do seguimento (anos)	Taxa de sucesso imediato
Cohen et al.[127]	146	1992	5,75	3,0	93,0%
Iung et al.[109]	1.024	1999	11,0	4,0	89,0%
Hernandez et al.[128]	561	1999	7,25	3,25	78,0%
Ben-Farhat et al. [99]	654	2001	11,2	5,0	NR
Palacios et al.[62]	879	2002	15,0	4,2	83,4%
Sanchez et al.[137]	879	2005	7,9	4,1	71,7%
Zimmet et al.[189]	243	2006	12,75	3,2	NR
Fawzy et al.[129]	549	2007	16,5	6,0	96,0%
Song et al.[134]	329	2009	10,4	9,1	82%
Jneid et al.[190]	876	2009	NR	4,1	69%
Fawzy et al.[100]	547	2009	19,0	9,0	NR
Fawzy et al.[191]	531	2009	18,0	8,5	NR
Song et al.[134]	329	2009	10,4	9,1	82,0%
Kim et al.[192]	303	2010	20,0	11,0	89,9%
Bouleti et al.[132]	1.024	2012	20,0	10,7	89,0%
Chmielak et al.[193]	132	2013	10,6	6,3	79,5%
Bouleti et al.[130]	1.024	2013	20,0	12,0	89,0%
Martinez et al.[194]	225	2014	20,0	13,5	NR
Tomai et al.[1]	482	2014	20,0	11,7	91%
Nunes et al.[66]	325	2014	12,2	2,4	65%
Bouleti et al.[116]	1.024	2014	20,0	10,2	89,5%
Jorge et al.[195]	532	2016	18,0	10,0	85,0%
Rodrigues et al.[196]	213	2017	20,0	11,2	89,0%
Braiteh et al.[197]	317	2019	15,0	10,2	100,0%

n = número de pacientes. NR = não reportado.

APÊNDICE B - Características basais ecocardiográficas dos pacientes submetidos a valvuloplastia mitral percutânea com balão, especificando as variáveis do escore de Wilkins

Variável	Todos n = 1.582	Sucesso n = 1.438	Insucesso n = 144	valor de p
Wilkins-Block escore				0,0008
≤ 8	746 (47,2)	49 (34,0)	698 (48,5)	
9-11	769 (48,6)	83 (57,7)	690 (48,0)	
≥ 12	67 (4,2)	12 (8,3)	50 (3,5)	
Mobilidade				0,0001
1	123 (7,8)	12 (8,3)	111 (7,8)	
2	979 (61,9)	66 (45,9)	912 (63,5)	
3	475 (30,0)	63 (43,8)	411 (28,6)	
4	5 (0,3)	3 (2,0)	2 (0,1)	
Espessamento				0,005
1	3 (0,2)	0	3 (0,2)	
2	492 (31,0)	43 (29,9)	449 (31,2)	
3	1071 (67,7)	94 (65,3)	977 (67,9)	
4	17 (1,1)	7 (4,8)	10 (0,7)	
Aparelho subvalvar				0,01
1	16 (1,0)	1 (0,7)	15 (1,0)	
2	1103 (69,8)	87 (60,4)	1016 (70,7)	
3	458 (28,9)	54 (37,5)	404 (28,1)	
4	5 (0,3)	2 (1,4)	3 (0,2)	
Calcificação				0,19
1	863 (54,6)	76 (52,8)	787 (54,7)	
2	652 (41,2)	57 (39,6)	595 (41,4)	
3	65 (4,1)	11 (7,6)	54 (3,8)	
4	2 (0,1)	0	2 (0,1)	

Dados expressos como número absoluto (%).

APÊNDICE C - Características basais clínicas e ecocardiográficas dos pacientes submetidos a valvuloplastia mitral percutânea com balão, de acordo com a perda de seguimento

Variável	Perda de seguimento (n = 300)	Sem perda de seguimento (n = 1.138)	valor de p
Idade (anos)	34,09 ± 15,73	36,95 ± 12,65	0,399
Sexo masculino	27 (9,1)	152 (13,3)	0,682
Fibrilação atrial	55 (18,3)	151 (13,2)	0,965
NYHA			0,772
I-II	90 (30)	421 (37)	
III-IV	210 (70)	717 (63)	
Wilkins-Block escore	8,27 ± 1,00	8,69 ± 1,16	0,170
Mobilidade	2,27 ± 0,46	2.23 ± 0,57	0,893
Espessamento	2,64 ± 0.67	2,68 ± 0,48	0,615
Aparelho subvalvar	2,10 ± 0,45	2,30 ± 0,48	0,035
Calcificação	1,36 ± 0,50	1,47 ± 0,56	0,567
AVM*	0,96 ± 0,10	0,94 ± 0,17	0,727
GDM (mmHg)	25,09 ± 6,31	23,77 ± 6,76	0,370
GDm (mmHg)	14,82 ± 4,93	13,27 ± 4,96	0,270
IM ≥ 2	0	0,4	0,874
FEVE (%)	67,64 ± 5,74	65,52 ± 7,27	0,352
Átrio esquerdo (mm)	50,55 ± 6,40	51,56 ± 6,43	0,797

Dados expressos como média ± desvio padrão, ou número absoluto (%), quando apropriado. FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo. NYHA = *New York Heart Association* classe funcional. GDM = gradiente diastólico transmitral máximo. GDm = gradiente diastólico transmitral médio *Área valvar mitral foi medida pelo método de planimetria utilizando ecocardiograma com doppler bidimensional.

APÊNDICE D - Declaração de solicitação de dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Comitê de Ética em Pesquisa

Carimbo

São Paulo, 16 de outubro de 2017.

Dr. Pedro Silvio Farsky
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Solicito autorização do Comitê de Ética em Pesquisa para dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido na realização da pesquisa intitulada: **"Preditores prognósticos a longo prazo após valvuloplastia mitral percutânea em pacientes com estenose mitral reumática"**. Os dados dos pacientes da amostra serão colhidos nos seus respectivos prontuários e banco de dados dedicado, conforme descrito no corpo do projeto.

Assim pedimos a dispensa do TCLE pela dificuldade em acessar os indivíduos de pesquisa e ou pela ausência de intervenções e ou por utilizar apenas estritamente dados documentais.

Atenciosamente,

Dr. Rafael Meneguz Moreno
Cardiologia Intervencionista
CRM-SP 146.882

Rafael Alexandre Meneguz Moreno

Nome do Pesquisador: Rafael Alexandre Meneguz Moreno
Carimbo

APÊNDICE F - Publicação Original no periódico *Journal of American College Of Cardiology: Cardiovascular Interventions*

JACC: CARDIOVASCULAR INTERVENTIONS
VOL. 11, NO. 19, 2018
© 2018 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLISHED BY ELSEVIER

Very Long Term Follow-Up After Percutaneous Balloon Mitral Valvuloplasty

Rafael A. Meneguz-Moreno, MD,[a,b] J. Ribamar Costa, Jr, MD, PhD,[a] Nisia L. Gomes, MD,[c] Sergio L.N. Braga, MD, PhD,[a] Auristela I.O. Ramos, MD, PhD,[c] Zilda Meneghelo, MD, PhD,[c] Mercedes Maldonado, MD,[d] Alfredo N. Ferreira-Neto, MD,[a] J. Italo D. Franca, BS, MSc,[e] Dimytri Siqueira, MD, PhD,[a] Cesar Esteves, MD, PhD,[a] Amanda Sousa, MD, PhD,[a] J. Eduardo Sousa, MD, PhD,[a] Alexandre Abizaid, MD, PhD[a]

ABSTRACT

OBJECTIVES The aim of this study was to assess very long term outcomes after successful percutaneous balloon mitral valvuloplasty (PBMV).

BACKGROUND PBMV remains the preferred treatment for patients with severe symptomatic rheumatic mitral stenosis and suitable anatomy.

METHODS All consecutive patients who underwent successful PBMV between 1987 and 2010 were included. The primary endpoint was the composite of all-cause mortality, need for mitral surgery, or repeat PBMV up to 23 years.

RESULTS Among all 1,582 consecutive patients undergoing PBMV, acute success was achieved in 90.9% (n = 1,438). Independent predictors of acute success included left atrial size (odds ratio: 0.96; 95% confidence interval [CI]: 0.93 to 0.99; p = 0.045), Wilkins score ≤8 (odds ratio: 1.66; 95% CI: 0.48 to 0.93; p = 0.02) and age (odds ratio: 0.97; 95% CI: 0.96 to 0.99; p = 0.006). Very long term follow-up (median 8.3 years, mean 15.6 years) was obtained in 79.1% of successful cases. The incidence of the primary endpoint was 19.1% (95% CI: 17.0% to 21.1%). The rates of overall mortality, need for mitral valve surgery, or repeat PBMV were 0.6% (95% CI: 0.3% to 1.2%), 8.3% (95% CI: 7.0% to 9.9%), and 10.0% (95% CI: 8.5% to 11.7%), respectively. On multivariate analysis, New York Heart Association functional class III or IV (hazard ratio: 1.62; 95% CI: 1.26 to 2.09; p < 0.001), higher age (hazard ratio: 0.97; 95% CI: 0.96 to 0.98; p = 0.028), and mitral valve area ≤1.75 cm^2 after the procedure (hazard ratio: 1.67; 95% CI: 1.28 to 2.11; p = 0.028) were independent predictors of the primary endpoint.

CONCLUSIONS In very long term follow-up, more than 75% of patients exhibited sustained results. Prediction of late favorable results is multifactorial and strongly determined by age, previous symptoms and post-procedural mitral valve area. (J Am Coll Cardiol Intv 2018;11:1945–52) © 2018 by the American College of Cardiology Foundation.

Although there has been a steady decline in the incidence of rheumatic heart disease, rheumatic mitral stenosis (MS) still causes significant mortality and morbidity, especially in developing countries. Percutaneous balloon mitral valvuloplasty (PBMV) remains the preferred treatment option for patients with severe symptomatic rheumatic MS and suitable anatomy (1,2). Low mortality rates as well as reductions in hospitalization length and costs are advantages that have made this method extremely attractive as an alternative to conventional mitral valve surgery (2–5).

Although numerous studies have documented favorable immediate and mid-term follow-up results (4,6–15), there is a paucity of very long term data on clinical outcomes of patients undergoing PBMV (16). In the present study, we report immediate and very long term clinical and echocardiographic follow-up

From the [a]Department of Interventional Cardiology, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Sao Paulo, Brazil; [b]Department of Medicine, Universidade Federal de Sergipe, Sergipe, Brazil; [c]Department of Structural Heart Disease, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Sao Paulo, Brazil; [d]Department of Echocardiography, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Sao Paulo, Brazil; and the [e]Department of Biostatistics, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Sao Paulo, Brazil. The authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

Manuscript received April 18, 2018; revised manuscript received May 8, 2018, accepted May 22, 2018.

ISSN 1936-8798/$36.00 https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.05.039

APÊNDICE G - Publicação Original no periódico *Journal of Invasive Cardiology*

ORIGINAL CONTRIBUTION

Novel Prognostic Score for Immediate and Late Success After Percutaneous Mitral Balloon Commissurotomy in Patients With Mitral Stenosis

Luiz Eugenio B. Prota-Filho, MD[1]; Rafael A. Meneguz-Moreno, MD[1,2]; Caio C.V. Queiroz, MD[1]; Fabricio C. Wohnrath, MD[1]; Felipe A.C. Carboni, MD[1]; Gisele R.C. Silva, MD[1]; Joselyn I.P. Castro, MD[1]; Wandemberg S. Silva, MD[1]; Auristela I.O. Ramos, MD, PhD[3]; Nisia L. Gomes, MD[3]; J. Italo Franca, BS, Msc[4]; Cesar Esteves, MD, PhD[1]; Sergio L.N. Braga, MD, PhD[1]; Alexandre Abizaid, MD, PhD[1]; J. Ribamar Costa Jr, MD, PhD[1]

ABSTRACT: Objectives. Percutaneous mitral balloon commissurotomy (PMBC) remains the preferred treatment for patients with severe symptomatic rheumatic mitral stenosis (MS) and suitable anatomy. The objective of this study was to propose a new score for the prediction of immediate and late success. **Methods.** This is a single-center, retrospective analysis of all 1582 patients with severe mitral stenosis who underwent PMBC from August 1987 to July 2010. The composite outcome was cardiovascular death, new PMBC, or mitral valve repair surgery up to 24 years of follow-up. **Results.** Mean patient age was 36.8 ± 12.9 years, most (86.4%) were female, and Wilkins score was between 9-11 in 49.1% of patients. In the multivariate analysis, the predictors of immediate success were age (odds ratio [OR], 0.98; 95% confidence interval [CI], 0.96-0.99; *P*=.01), left atrium size (OR, 0.96; 95% CI, 0.93-0.99; *P*=.01), mean preprocedure mitral gradient (OR, 0.93; 95% CI, 0.89-0.96; *P*<.001), intermediate Wilkins score 9-11 (OR, 0.62; 95% CI, 0.40-0.94; *P*=.02), and high Wilkins score ≥12 (OR, 0.35; 95% CI, 0.16-0.76; *P*<.01). For prediction of late events, age (hazard ratio [HR], 0.98; 95% CI, 0.97-0.98; *P*<.001), New York Heart Association class III-IV (HR, 1.50; 95% CI, 1.18-1.92; *P*<.001), left atrium size (HR, 1.02; 95% CI, 1.02-0.04; *P*<.01), and high Wilkins score ≥12 (HR, 2.02; 95% CI, 1.30-3.15; *P*<.01) were significant. Two nomograms were developed using significant predictors from the model. **Conclusions.** In this large population, not only the Wilkins score, but also clinical and hemodynamic features, seem to be relevant in predicting immediate and late success for patients with rheumatic MS who underwent PMBC.

J INVASIVE CARDIOL 2020 April 9 (Epub Ahead of Print).
KEY WORDS: mitral valve stenosis, outcomes score, percutaneous mitral balloon commissurotomy

Copyright 2020 HMP Communications For Personal Use Only

Percutaneous mitral balloon commissurotomy (PMBC) was first described in the 1980s, by Inoue, as an alternative to surgical commissurotomy for the treatment of mitral stenosis (MS).[1,2] The relatively high success rates (comparable to or greater than surgical commissurotomy),[3,4] and low mortality, as well as reductions in hospitalization length of stay and costs, are advantages that have made PMBC the current gold standard for MS treatment, whenever technically feasible.[5,6] Over the years, following the development of new techniques and instruments, the indications for the procedure have expanded to include patients with valve anatomy previously considered less favorable.

Introduced in 1988, the Wilkins score remains the most widely used tool to select suitable candidates for PMBC. This score was developed based on only four preprocedure echocardiographic morphological features (mobility, calcification, valvular thickening, and subvalvular thickening) of 22 patients with rheumatic MS.[3]

Lately, alternative scores that include clinical and other echocardiographic variables have been proposed to better predict outcomes after this percutaneous procedure. However, most of these scores were derived from small populations and/or with limited follow-up. The current study therefore sought to introduce a novel score, based on the analysis of echocardiographic characteristics as well as clinical and hemodynamic variables, to predict immediate and late success after PMBC, in patients with rheumatic MS.

Methods

This is a retrospective, single-center, single-arm registry encompassing all 1915 consecutive patients with rheumatic MS recruited and referred to PMBC between August 3, 1987 and July 19, 2010. All data were previously collected and recorded in a dataset. Patients who had previous mitral valve commissurotomy or replacement, missing immediate result data, or previous balloon valvuloplasty and/or concomitant aortic, tricuspid, or pulmonary valve stenosis were excluded (Figure 1). Clinical status was determined according to the New York Heart Association (NYHA) classification.

Indications for PMBC were according to the guidelines at the time of the procedure, as follows: symptomatic patients with moderate or severe MS with favorable valve morphology, based on echocardiographic evaluation, including Wilkins score ≤8,[3] asymptomatic patients with moderate to

ANEXOS

ANEXO A - Aprovação no Comite de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

INSTITUTO DANTE
PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

Plataforma Brasil

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Preditores prognósticos a longo prazo após valvuloplastia mitral percutânea em pacientes com estenose mitral reumática
Pesquisador: RAFAEL ALEXANDRE MENEGUZ MORENO
Área Temática:
Versão: 1
CAAE: 78945317.7.0000.5462
Instituição Proponente: Serviço de Cardiologia Invasiva
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.377.684

Apresentação do Projeto:
Desenho:
Trata-se de um registro prospectivo, observacional, de um único centro, braço único, abrangendo todos os pacientes consecutivos com estenose
mitral reumática grave referidos a valvuloplastia mitral percutânea (VMP) entre agosto de 1987 e julho de 2011. Os pacientes com comissurotomia
ou troca valvar mitral prévia, VMP prévia ou valvuloplastia aórtica com balão concomitante, tricúspide, ou estenose valvar pulmonar, não serão
incluídos neste estudo. Todos os dados foram coletados prospectivamente e registrados. O estado clínico foi determinado de acordo com a
classificação da New York Heart Association (NYHA).As indicações para VMP foram de acordo com as diretrizes no momento do procedimento, da
seguinte forma: pacientes sintomáticos com estenose mitral (EM) moderada ou grave com morfologia valvular favorável (com base na avaliação
ecocardiográfica); pacientes assintomáticos com EM moderada a grave e hipertensão pulmonar (pressão arterial sistólica pulmonar [PSAP]> 50
mmHg em repouso), com morfologia valvular favorável; e pacientes sintomáticos com EM moderada ou grave com morfologia desfavorável (Wilkins>
8), mas não elegíveis para cirurgia. Os desfechos dos pacientes a curto, médio e longo prazo

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar
Bairro: Ibirapuera **CEP:** 04.012-909
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5085-6040 **Fax:** (11)5085-6040 **E-mail:** cep@dantepazzanese.org.br

óbito de origem cardiovascular e necessidade de cirurgia mitral (reparo ou troca) ou repetição da VMP. Os desfechos secundários incluíram a
incidência cumulativa isolada de óbito de qualquer causa, necessidade de cirurgia mitral ou repetição de VMP e comprometimento funcional (classe
NYHA> II) no seguimento a longo prazo. O sucesso do procedimento foi definido como a obtenção de área valvar pós-procedimento 1,5 cm2 e IM
pela angiografia <3+, na ausência de eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos maiores no período intra-hospitalar, incluindo óbito por
qualquer causa, acidente vascular cerebral, cirurgia mitral e tamponamento cardíaco. A melhora clínica após VMP foi definida como redução da
classe NYHA 1 em comparação com a linha de base com uma classe pós-procedimento.A reestenose foi definida como redução de mais de 50% do
aumento imediato na área valvar mitral, mantendo-se no seguimento em valores <1,5 cm2 associada ao retorno ou piora dos sintomas da
insuficiência cardíaca.SeguimentoAs avaliações clínicas e ecocardiográficas foram obtidas imediatamente após o procedimento e todos os anos
depois, por até 24 anos. A avaliação clínica foi realizada por consultas previamente agendadas. Os eventos adversos foram monitorados durante
todo o período do estudo. Quando o paciente apresentou perda de seguimento, a família, o médico ou o cardiologista pessoal foram
contatados.Todos os procedimentos foram realizados segundo os preceitos da Declaração de Helsinki e Código de Nuremberg, respeitando as
Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Res. CNS 196/96) do Conselho Nacional de Saúde, após o aceite do orientador, aprovação do
Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC) e o aceite da própria instituição.Haverá solicitação de dispensa do
termo de consentimento livre e esclarecido, considerando consulta ao banco de dados.Os dados foram registrados em formulários apropriados
desenvolvidos para o estudo, armazenados em planilhas eletrônicas e em seguidas coletados diretamente do banco de dados. Para finalidade de
tabulação de dados, os pacientes serão identificados através do número de registro no IDPC, de modo que sua identidade será preservada durante
o período de coleta de dados e por ocasião da divulgação dos resultados em veículos científicos

apropriados.

Critério de Inclusão:
Todos os pacientes consecutivos com estenose mitral reumática grave referidos a valvuloplastia mitral percutânea (VMP) entre agosto de 1987 e
julho de 2011, no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Critério de Exclusão:
Os pacientes com comissurotomia ou troca valvar mitral prévia, VMP prévia ou valvuloplastia aórtica com balão concomitante, tricúspide, ou
estenose valvar pulmonar, não serão incluídos neste estudo.

Objetivo da Pesquisa:
Hipótese:
A correlação de certas variávies com os desfechos a curto e longo prazo, além do remodelamento do anel valvar mitral ao longo do tempo e a
correlação com sintomas de insuficiência cardíaca. Além disso, os resultados podem criar hipóteses para que sejam realizados novos estudos
através de análise de possíveis complicações inerentes ao procedimento de VMP, com diferentes exames de imagem atuais, como angiotomografia
computadorizada, ecocardiografia 3D e ressonância magnética, não disponíveis na época do início do procedimento e dessa forma colaborar em
como devem ser conduzidos esses pacientes ao longo dos anos após procedimento.
Objetivo Primário:
Investigar os preditores após valvuloplastia mitral percutânea com balão na mortalidade e outros desfechos clínicos adversos maiores a longo prazo
após o procedimento.
Objetivo Secundário:
Determinar os preditores a curto (30 dias) prazo da valvuloplastia mitral percutânea com balão nos desfechos clínicos.Avaliar a evolução da área
valvar mitral ao longo dos anos após o procedimento.Avaliar as modificações ecocardiográficas no ventrículo esquerdo ao longo dos anos apos o
procedimentoAvaliar preditores de reestenose após o procedimento de valvuloplastia mitral

apropriados.

Critério de Inclusão:
Todos os pacientes consecutivos com estenose mitral reumática grave referidos a valvuloplastia mitral percutânea (VMP) entre agosto de 1987 e
julho de 2011, no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Critério de Exclusão:
Os pacientes com comissurotomia ou troca valvar mitral prévia, VMP prévia ou valvuloplastia aórtica com balão concomitante, tricúspide, ou
estenose valvar pulmonar, não serão incluídos neste estudo.

Objetivo da Pesquisa:
Hipótese:
A correlação de certas variávies com os desfechos a curto e longo prazo, além do remodelamento do anel valvar mitral ao longo do tempo e a
correlação com sintomas de insuficiência cardíaca. Além disso, os resultados podem criar hipóteses para que sejam realizados novos estudos
através de análise de possíveis complicações inerentes ao procedimento de VMP, com diferentes exames de imagem atuais, como angiotomografia
computadorizada, ecocardiografia 3D e ressonância magnética, não disponíveis na época do início do procedimento e dessa forma colaborar em
como devem ser conduzidos esses pacientes ao longo dos anos após procedimento.
Objetivo Primário:
Investigar os preditores após valvuloplastia mitral percutânea com balão na mortalidade e outros desfechos clínicos adversos maiores a longo prazo
após o procedimento.
Objetivo Secundário:
Determinar os preditores a curto (30 dias) prazo da valvuloplastia mitral percutânea com balão nos desfechos clínicos.Avaliar a evolução da área
valvar mitral ao longo dos anos após o procedimento.Avaliar as modificações ecocardiográficas no ventrículo esquerdo ao longo dos anos apos o
procedimentoAvaliar preditores de reestenose após o procedimento de valvuloplastia mitral

percutâena.Correlacionar os o efeito da valvuloplastia
mitral percutânea com balão com os sintomas dos pacientes de acordo com a classe funcional New York Heart Association após o procedimento, e
ao longo dos anos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Para evitar danos morais aos pacientes, considerando algum efeito negativo dos resultados, suas identidades serão mantidas em sigilo, uma vez que os pacientes não serão identificados por seus nomes, apenas pelo número de registro no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, assegurando assim a privacidade dos envolvidos na pesquisa, de modo a evitar constrangimentos e prejuízo na utilização dos serviços prestados
pela instituição. Os dados obtidos serão utilizados unicamente para esta pesquisa e analisados em conjunto quando da expressão dos resultados.

O presente projeto não oferece riscos aos pacientes pela natureza observacional e retrospectiva, com procedimentos indicados na prática médica já
realizados na instituição no período mencionado, entre agosto de 1987 e julho de 2011, portanto, a análise dos objetivos é baseada em dados já inseridos em banco de dados.
O seguimento ambulatorial e o tratamento dos participantes não sofrerá qualquer influência de sua participação nesta pesquisa.

Benefícios:

O benefício desta pesquisa para o sujeito e para a sociedade como um todo será o melhor conhecimento do comportamento dos desfechos cardiovasculares maiores após procedimento.
Os resultados desse estudo a curto, médio e longo prazo podem orientar quanto aos preditores de ECAM, e como maneira como proceder para reduzir essa complicação e eventualmente tratá-la.
Os resultados produzidos neste estudo, a médio e longo prazo, podem orientar no que tange à indicação mais precoce de procedimentos invasivos para tratamento de eventuais complicações, como a reestenose, em caso de identificado correlação de aumento de desfechos clínicos adversos.

Para o pesquisador e a comunidade científica, o benefício consiste na adição de uma conhecimentos novos sobre o comportamento da evolução dos pacientes a longo prazo após o

procedimento de VMP e sua correlação com desfechos clínicos e sintomas do pacientes, incluindo suas complicações adicionais (caso existentes) após o implante e seguimento clínico e ecocardiográfico a longo prazo.

Esse estudo poderá trazer informações relevantes como gerador de hipóteses no que tange ao remodelamento do anel valvar mitral ao longo do tempo e a correlação com sintomas de insuficiência cardíaca. Além disso, os resultados podem criar hipóteses para que sejam realizados novos estudos através de análise de possíveis complicações inerentes ao procedimento de VMP, com diferentes exames de imagem atuais, como

angiotomografia computadorizada, ecocardiografia 3D e ressonância magnética, não disponíveis na época do início do procedimento e dessa forma colaborar em como devem ser conduzidos esses pacientes ao longo dos anos após procedimento.

Dado a plausibilidade teórica e baseada nas observações da literatura, é esperado que a idade do paciente, classe funcional NYHA prévia e características ecocardiográficas possa se correlacionar ou não com desfechos clínicos adversos a curto, médio e longo prazo., além de estarem associados a modificações anatômicas na aorta e no ventrículo esquerdo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto preenche os requisitos fundamentais da Resolução CNS 466 de 12 de Dezembro de 2012, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Agência Nacional de Vigilância Sanitária e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica do ICH-GCP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados na forma apresentada.

Recomendações:

Informar imediatamente relatório sobre qualquer evento adverso ocorrido. Comunicar qualquer alteração no projeto e/ou no TCLE. Elaborar e apresentar ao CEP relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa e Relatório Final do Estudo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012, resolução 510/96 e da Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, em reunião ordinária de 07/11/2017 manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa.

INSTITUTO DANTE
PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

Continuação do Parecer: 2.377.684

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1013911.pdf	16/10/2017 21:15:52		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Documentos_Pesquisadores_CEP_assinado.pdf	16/10/2017 19:49:54	RAFAEL ALEXANDRE	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_Doutorado_assinado.pdf	16/10/2017 19:47:56	RAFAEL ALEXANDRE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	VMP_seguimento_longo_prazo_doutorado.docx	14/10/2017 09:38:23	RAFAEL ALEXANDRE MENEGUZ	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Declaracao_ausencia_TCLE.docx	14/10/2017 09:33:24	RAFAEL ALEXANDRE MENEGUZ MORENO	Aceito
Orçamento	Orcamento_Doutorado.docx	14/10/2017 09:31:04	RAFAEL ALEXANDRE	Aceito
Cronograma	Cronograma_Doutorado.docx	14/10/2017 09:26:21	RAFAEL ALEXANDRE	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

SAO PAULO, 13 de Novembro de 2017

Assinado por:
Pedro Silvio Farsky
(Coordenador)

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar
Bairro: Ibirapuera **CEP:** 04.012-909
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5085-6040 **Fax:** (11)5085-6040 **E-mail:** cep@dantepazzanese.org.br