

INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

Correlação da função do átrio esquerdo e do ventrículo direito na estenose mitral reumática, por meio do *Speckle tracking* bidimensional e do ecocardiograma tridimensional.

HERLY CARLI FREITAS

SÃO PAULO

2020

HERLY CARLI FREITAS

Correlação da função do átrio esquerdo e do ventrículo direito na estenose mitral reumática, por meio do *Speckle tracking* bidimensional e do ecocardiograma tridimensional.

Trabalho apresentado ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada da Universidade de São Paulo, para o Exame de Qualificação.

Programa de Mestrado profissional associado à Residência em Medicina Cardiovascular.

Área de Concentração: Prevenção, Diagnóstico e Tratamento em Medicina Cardiovascular.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Bellio de Mattos Barretto

São Paulo

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Freitas, Herly Carli

Correlação da função do átrio esquerdo e do ventrículo direito na estenose mitral reumática, por meio do Speckle tracking bidimensional e do ecocardiograma tridimensional / Herly Carli Freitas – São Paulo, 2020

Dissertação (Mestrado) - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia Universidade de São Paulo. Mestrado Profissional Associado à Residência em Medicina Cardiovascular.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Bellio de Mattos Barretto

Descritores: 1. Átrio esquerdo 2. Ventrículo direito 3. Peptídeo natriurético. 4. Ecocardiografia.

USP/IDPC/Biblioteca/21/20

Dedicatória

À minha querida companheira Denise Bittencourt que tanto me apoiou, incentivou e me deu o suporte necessário para desenvolver e concluir esse projeto de Pós - Graduação.

Aos meus pais Herly Soares e Ondina Maria que além de sempre me apoiarem, cultivaram em mim a garra para enfrentar os desafios e adversidades e nunca desistir.

Agradecimentos

Aos pacientes do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia que mesmo diante da doença e sem qualquer ganho, nos deram oportunidade de poder elaborar este estudo com tanta resiliência e confiança.

Ao prof. Dr. Rodrigo Bellio de Mattos Barretto, orientador desta Tese, que mesmo diante de muitos obstáculos e em meio a inúmeros compromissos, acreditou e incentivou o desenvolvimento desse trabalho. Exemplo de profissional, grande conselheiro e amigo pessoal.

Ao Dr. Halsted Silva que voluntariamente dedicou vários momentos com seus ensinamentos, orientações e revisão deste trabalho sem nenhum ganho pessoal. Exemplo de grande profissional e detentor de grande saber na Medicina.

Ao prof. Dr. David Costa de Souza Le Bihan, que foi responsável pela realização de partes dos exames, nas ideias e ensinamentos, conferindo a este trabalho notório peso de seu conhecimento, experiência e relevância científica.

Aos funcionários do setor de Ecocardiografia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Elaine de Figueiredo Maturana, Rosângela Armando, Marta Kimura, Jose Luiz da Silva, Elaine Cristina Rosa, que sempre me ajudaram com a organização e agendamento dos pacientes.

Ao Prof. Dr. Tiago Costa Bignoto, do setor de Valvopatias, que além de contrariedade de formação, pelo compartilhamento de ideias e dados.

Aos demais médicos do setor de Valvopatias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia pelo apoio e incentivo às minhas funções de pós-graduando.

Ao João Ítalo, estatístico dessa instituição que mesmo com uma grande carga de trabalho soube destinar um pouco de seu tempo a me ensinar uma pequena parte do universo dessa grande área.

À minha colega de Residência, Dra. Morgahna Wasmer que me apoio, incentivou e tanto me cobriu em horários para dar seguimento no desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus demais colegas de Residência em Cardiologia, Tamer Andere, Marcel Pina, Isabela Senna e Armando Talavera que juntos tanto me ajudaram e apoiaram.

Aos meus colegas de Residência em Ecocardiografia, que juntos tanto me ajudaram e apoiaram na captação de pacientes.

Normalização

Esta tese esta de acordo com:

Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas. Diretrizes para apresentação de Dissertações e Teses da USP - Parte IV (Vancouver); 3ª edição - São Paulo: 2016. Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, Maria Cláudia Pestana, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Eliana Maria Garcia, Maria Fátima dos Santos, Maria Marta Nascimento, Suely Campos Cardoso.

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

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURA	05
LISTA DE FIGURAS	07
RESUMO	10
ABSTRACT	11
1 INTRODUÇÃO.....	20
1.1 EPIDEMIOLOGIA	20
1.2 FISIOPATOLOGIA	21
1.2.1 GRADUAÇÃO E COMPLICADORES NA EM:	23
1.3 FUNÇÃO ATRIAL	24
1.4 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ATRIAL PELO ECOCARDIOGRAMA	25
1.4.1 DEFINIÇÃO DE <i>STRAIN</i> E <i>STRAIN RATE</i>	26
1.4.2 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ATRIAL PELO ϵ E ϵ Rate	26
1.4.3 PADRÕES DE NORMALIDADE DO ϵ	29
1.5 ϵ ATRIAL E PROGNÓSTICO NA ESTENOSE MITRAL	31
1.6 ECOCARDIOGRAMA 3D (ECO 3D)	33
1.6.1 ECO 3D NA AVALIAÇÃO DOS PACIENTES COM EM REUMÁTICA.....	34
1.6.2 VOLUMES E FUNÇÕES DO AE PELO ECO 3D	35
1.7 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DO VENTRÍCULO DIREITO	37
1.7.1 AVALIAÇÃO DO VENTRÍCULO DIREITO PELA ECOCARDIOGRAFIA BIDIMENSIONAL.....	38
1.7.2 <i>STRAIN</i> DO VENTRÍCULO DIREITO PELA TÉCNICA DE <i>SPECKLE TRACKING</i>	41
1.7.3 ANÁLISE TRIDIMENSIONAL DO VENTRÍCULO DIREITO ..	44

1.7.4	RELAÇÃO DA HIPERTENSÃO PULMONAR E O VENTRÍCULO DIREITO NA ESTENOSE MITRAL REUMÁTICA.....	45
1.8	BIOMARCADORES NA EM:	46
1.8.1	CORRELAÇÃO DO ϵ COM BIOMARCADORES	47
1.9	JUSTIFICATIVA PARA ESTE ESTUDO:	48
2	OBJETIVOS	49
2.1	PRINCIPAL	49
2.2	SECUNDÁRIO	49
3	MÉTODOS.....	50
3.1	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	50
3.2	SELEÇÃO DA AMOSTRA:	50
3.3	LABORATÓRIO	51
3.4	ECOCARDIOGRAMA	51
3.4.1	ANÁLISE DO STRAIN LONGITUDINAL DO ÁTRIO:.....	52
3.4.2	VOLUME ATRIAL ESQUERDO PELO ECOCARDIOGRAMA TRIDIMENSIONAL	53
3.4.3	ANÁLISE DO <i>STRAIN</i> DE PAREDE LIVRE DO VENTRÍCULO DIREITO.....	54
3.4.4	FRAÇÃO DE EJEÇÃO DO VENTRÍCULO DIREITO PELO ECOCARDIOGRAMA TRIDIMENSIONAL	55
3.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	55
3.5.1	PLANO DE ANÁLISE DOS DADOS	55
3.5.2	CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA:.....	56
4	RESULTADOS.....	57

4.1	DESCRIÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES	57
4.2	CORRELAÇÃO DA AV MITRAL COM A FUNÇÃO DO AE E VD PELA TÉCNICA DE <i>SPECKLE TRACKING</i> BIDIMENSIONAL E ECO 3D	60
4.3	RELAÇÃO DO NT-PRÓ BNP COM A FUNÇÃO DO AE E VD PELA TÉCNICA DE <i>SPECKLE TRACKING</i> BIDIMENSIONAL E ECO 3D	62
4.4	ACURÁCIA DAS MEDIDAS DE AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DO AE E DO VD PELA TÉCNICA DE <i>SPECKLE TRACKING</i> BIDIMENSIONAL E ECO 3D, EM DISCRIMINAR AV < 1,5 CM ² :	64
4.5	ACURÁCIA DO GRADIENTE DIASTÓLICO TRANSMITRAL, PSAP E DO NT-PRÓ BNP EM DISCRIMINAR AV < 1,5 CM ²	66
5	DISCUSSÃO	68
6	LIMITAÇÕES.....	71
7	CONCLUSÃO	72
8	REFERÊNCIAS	73

LISTA DE ABREVIATURAS

AD - Átrio direito

AE - Átrio esquerdo

ASE –American Society of Echocardiography

DALY – Disability adjusted life year

DR - Doença reumática

EM - Estenose mitral

ECO - Ecocardiograma

ECO 2D – Ecocardiograma bidimensional

ECO 3D – Ecocardiograma tridimensional

FA - Fibrilação atrial

FAC - Fração de encurtamento de área

FE - Fração de ejeção

FEAAE: Fração de esvaziamento ativa do atrial esquerdo

FEPAE: Fração de esvaziamento passiva do atrial esquerdo

FETAE: Fração de esvaziamento total do atrial esquerdo

FR - Febre reumática

GD - Gradiente diastólico

HP- Hipertensão pulmonar

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IDPC – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

IM - Insuficiência mitral

LAB - Laboratório

NT- próBNP - Fração N- terminal do peptídeo cerebral natriurético

NYHA - *New York Heart Association*

PSAP – Pressão sistólica de artéria pulmonar

RNM - Ressonância Nuclear Magnética

ε – *Strain*

ε CT – *Strain de bomba*

ε CD – *Strain de conduto*

ε R – *Strain de resrvatório*

SGL - *Strain Global Longitudinal*

SR - *Strain Rate*

ST - *Speckle tracking*

SUS - Sistema Único de Saúde

TAPSE - *Tricuspid annular plane systolic excursion*

VD - Ventrículo direito

VE - Ventrículo esquerdo

VM - Valva mitral

VMP - Valvotomia mitral percutânea

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - CARACTERÍSTICAS AO ECO 2D DA EM.....	23
FIGURA 2- VARIAÇÃO VOLUMÉTRICA DO AE AO LONGO DO CICLO CARDÍACO, EXEMPLO DE PACIENTE NORMAL.....	25
FIGURA 3- ANÁLISE DO ϵ ATRIAL ESQUERDO TRIGADO PELA ONDA PP	28
FIGURA 4- ANÁLISE DO ϵ ATRIAL ESQUERDO TRIGADO PELO QRS:	28
FIGURA 5- ANÁLISE DA CURVA DO SR CRONOMETRADA PELO QRS	29
FIGURA 6- NOMENCLATURA DO ϵ BASEADA NA ESCOLHA DO PONTO DE REFERÊNCIA ZERO.	29
FIGURA 7 - VALORES MÉDIOS DO ϵ R.	30
FIGURA 8 -VALORES MÉDIOS DO ϵ CD.	30
FIGURA 9- VALORES MÉDIOS DO ϵ CT.....	31
FIGURA 10- CORRELAÇÃO ENTRE O ϵ RATE E O VOLUME AE MÁXIMO (ML) (A) E ϵ R EM PACIENTES COM EM E FE AE (%) (B).	32
FIGURA 11 - CURVA DE KAPLAN-MEIER	33
FIGURA 12- PLANIMETRIA TRIDIMENSIONAL DA VALVA MITRAL VISTA DO EIXO CURTO APÓS A RECONSTRUÇÃO MULTIPLANAR.....	35
FIGURA 13- $V_{MÁXAE}$ E V_{MINAE} TRIDIMENSIONAIS E A CURVA VOLUME-TEMPO	37
FIGURA 14- DIVISÃO ANATÔMICA DO VENTRÍCULO DIREITO.....	38
FIGURA 15- MEDIDA DO ϵ DO VENTRÍCULO DIREITO (VD) POR MEIO DO SPECKLE TRACKING 2D.....	42
FIGURA 16- COMPARAÇÃO DAS RAZÕES DE RISCO, DOS VALORES DO ϵ DO VD PARA O DESFECHO PRIMÁRIO DE MORTALIDADE.....	43
FIGURA 17- DISTRIBUIÇÃO DO STRAIN DA PAREDE LIVRE DO VENTRÍCULO DIREITO EM PACIENTE COM E SEM HIPERTENSÃO PULMONAR.	43

FIGURA 18 - ϵ DE VD E SOBREVIDA.....	44
FIGURA 19- IMAGENS DE ECOCARDIOGRAFIA TRIDIMENSIONAL EM TEMPO REAL USANDO UM SISTEMA COMERCIALMENTE DISPONÍVEL	45
FIGURA 20- NÍVEIS DE BIOMARCADORES PLASMÁTICOS DE ACORDO COM A GRAVIDADE DA EM, HIPERTENSÃO PULMONAR E FA.....	47
FIGURA 21 - GRÁFICOS DE DISPERSÃO DA CORRELAÇÃO ENTRE A AV MITRAL COM A FUNÇÃO DO AE E VD PELA TÉCNICA DE <i>SPECKLE TRACKING</i> BIDIMENSIONAL E ECO	61
FIGURA 22 GRÁFICOS DE DISPERSÃO DA CORRELAÇÃO ENTRE AV MITRAL, GD TRANSMITRAL E O NT-PRÓ BNP	62
FIGURA 23 GRÁFICOS DE DISPERSÃO DA CORRELAÇÃO ENTRE O NT-PRÓ BNP E A FUNÇÃO DO AE E VD PELA TÉCNICA DE <i>SPECKLE TRACKING</i> BIDIMENSIONAL E ECO 3D.....	63
FIGURA 24 ACURÁCIA DA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO AE E DO VD POR MEIO <i>STRAIN</i> PELA TÉCNICA DE ST BIDIMENSIONAL EM DISCRIMINAR AV MITRAL < 1,5 CM ²	64
FIGURA 25 - ACURÁCIA DA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO AE E DO VD POR MEIO DO ECO 3D EM DISCRIMINAR AV MITRAL < 1,5 CM ²	65
FIGURA 26 – ACURÁCIA DO GRADIENTE DIASTÓLICO TRANSMITRAL, PSAP E DO NT-PRÓ BNP EM DISCRIMINAR A AV < 1,5 CM ²	66

LISTA DE TABELAS

TABELA 1- CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DOS PARTICIPANTES.	58
TABELA2 – CARACTERÍSTICAS DA ECOCARDIGRÁFICAS E DO NT-PRÓ BNP.	59
TABELA 3- CARACTÉRISCAS DA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DO AE E DO VD.	60

RESUMO

INTRODUÇÃO: A estenose mitral (EM) reumática é uma das manifestações mais frequentes da cardite reumática. Ainda é causa importante de doença cardíaca em jovens de todo o mundo com maior prevalência nos países em desenvolvimento. Recentemente o *strain* bidimensional pela técnica do *Speckle tracking* (ST), assim como a análise pelo ecocardiograma tridimensional (ECO 3D), se incorporaram à ecocardiografia tradicional para permitir o estudo mais aprofundado da função atrial e ventricular em diversas patologias, inclusive nos pacientes com EM. Contudo, apesar desses avanços, ainda são escassos os estudos que compararam a avaliação da função atrial esquerda (AE) e ventricular direita (VD), por meio dessas técnicas, com os métodos bidimensionais de avaliação da gravidade assim como com o NT pró-BNP nos pacientes com EM reumática. **OBJETIVOS:** Correlacionar e estabelecer a sensibilidade, especificidade e acurácia da avaliação ecocardiográfica da função do AE e do VD, por meio da técnica ST bidimensional assim como pelo ECO 3D com os parâmetros ecocardiográficos, clínicos e laboratoriais de gravidade nos pacientes com EM reumática. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo analítico, unicêntrico, observacional e transversal, constituído por 61 pacientes com EM reumática isolada, em ritmo sinusal e sem tratamento intervencionista prévio. Os pacientes foram submetidos ao exame clínico, eletrocardiograma e ECO 3D, assim como coleta do NT pró-BNP. A análise do *strain*, cálculo dos volumes e da fração de esvaziamento atrial e do ventrículo direito foram obtidas por pós processamento das imagens por meio do software EchoPAC versão S2.02. **RESULTADOS:** O valor do ϵ_R $15\% \pm 7.6$, FATAE $31\% \pm 12$ e o SGL do VD de $-20\% \pm 5$ e a FEVD média pelo ECO 3D foi de $47\% \pm 7$. Foi observada correlação positiva forte entre o ϵ_R do AE, e FATAE e a AV ($\rho = -0,735$; $p < 0,001$, e $\rho = 0,661$; $p < 0,001$ respectivamente) e correlação negativa moderada SGL VD e FEVD ($\rho = 0,592$; $p < 0,001$, $\rho = 0,425$ $p = 0,001$, $\rho = 0,447$; $p = 0,001$ respectivamente). Foi observada correlação negativa forte entre o

ϵ R do AE e o NT-pró BNP ($\rho = -0,695$; $p < 0,001$ e $\rho = -0,620$; $p < 0,001$ respectivamente). Os valores de *cutoff*, para discriminar pacientes com EM importante pelo ϵ R foi de 18,4% (sensibilidade de 92,8% e especificidade de 76,4% AUC= 0,90; $p < 0,001$), SGL VD foi de 19,2% (sensibilidade de 58,9% e especificidade de 88,2%, AUC= 0,69; $p = 0,019$), da FETAE foi de 31% (sensibilidade de 72% e especificidade de 100%, AUC= 0,90; $p < 0,001$). NT pró-BNP foi de 120pg/dL (sensibilidade de 92,8% com especificidade de 60% AUC= 0,78; $p = 0,001$). Apenas o ϵ R e o GD médio transmitral foram aquelas que se comportaram como variáveis independentes ($p < 0,001$). **CONCLUSÃO:** O ϵ R, FETAE e a FEVD 3D se correlacionam com a gravidade da EM, assim como os valores de NT-pró BNP elevados. O SGL do VD se correlacionou com a gravidade, porém não com os valores de NT-pró BNP.

Palavras chaves: Átrio esquerdo, ventrículo direito, peptídeo natriurético, *strain* atrial, *Speckle tracking*, fração de esvaziamento atrial, ecocardiograma tridimensional.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Rheumatic mitral stenosis (MS) is one of the most frequent manifestations of rheumatic carditis. It is still an important cause of heart disease in young people around the world with higher prevalence in developing countries. Recently, two-dimensional *strain* using the *Speckle tracking* (ST) technique, as well as the analysis using three-dimensional echocardiogram (3D ECO), have been incorporated into traditional echocardiography to allow more in-depth study of atrial and ventricular function in several pathologies, including in patients with rheumatic MS. However, despite these advances, studies comparing the assessment of atrial and right ventricular function with two-dimensional methods of assessing severity as well as with pro-BNP NT in patients with rheumatic MS are still scarce. **OBJECTIVES:** To correlate and establish sensitivity, specificity and accuracy of echocardiographic assessment of left atrial function and right ventricle, using the two-dimensional ST technique as well as by 3D ECO with echocardiographic, clinical and laboratory parameters of severity in patients with rheumatic MS. **METHODS:** This is an analytical, observational and cross-sectional study, consisting of 61 patients with isolated rheumatic MS in sinus rhythm and no previous interventionist treatment. Patients underwent clinical examination, electrocardiogram and 3D ECO, as well as dosage of NT pro-BNP. **RESULTS:** The value of εR $15\% \pm 7.6$, FATAE $31\% \pm 12$ and the SGL of the RV of $-20\% \pm 5$ and the mean FEVD by ECO 3D was $47\% \pm 7$, A strong positive correlation was observed between the εR of AE, and FETAE and AV ($\rho = -0.735$; $p < 0.001$, and $\rho = 0.661$; $p < 0.001$ respectively) and moderate negative correlation SGL VD and FEVD ($\rho = 0.592$; $p < 0.001$, $\rho = 0.425$ $p = 0.001$, $\rho = 0.447$; $p = 0.001$ respectively). A strong negative correlation was observed between the AE AR and NT-pro BNP ($\rho = -0.695$; $p < 0.001$ and $\rho = -0.620$; $p < 0.001$ respectively). The cutoff values for discriminating patients with important MS by εR was 18.4% (sensitivity of 92,8% and specificity of 76,4% AUC = 0.90; p

<0.001), SGL VD was 19,2% (sensitivity of 58,9% and specificity of 88,2%, AUC = 0.69; $p = 0.019$), of FETAE was 31% (sensitivity of 72% and specificity of 100%, AUC = 0, 90; $p < 0.001$). NT pro-BNP was 120pg / dL (sensitivity of 92,8% with specificity of 60% AUC = 0.78; $p = 0.001$). Only ϵ R and mean transmittal GD were those that behaved as independent variables ($p < 0.001$). **CONCLUSION:** The ϵ R, FETAE and FEVD 3D correlate with the severity of MS, as well as elevated NT-pro BNP values. RV SGL correlated with severity, but not with NT-pro BNP values.

Keywords: Left atrium, right ventricle, NT-pro BNP, atrial *strain*, *Speckle tracking*, atrial emptying fraction, three-dimensional echocardiogram.

1 INTRODUÇÃO

A Febre reumática (FR) é uma doença inflamatória, recorrente, de origem autoimune, que tem como agente etiológico, o estreptococo beta-hemolítico do grupo A de Lancefield (*Streptococcus pyogenes*). Esta doença representa uma complicação ou sequela não supurativa de uma faringoamigdalite bacteriana por cepas específicas de estreptococo (ditas reumatogênicas) em indivíduos que tem predisposição genética. Porém há alguns autores que acreditam que qualquer sorotipo estreptocócico poderia desencadear a fase aguda da febre reumática.

1.1 EPIDEMIOLOGIA

A incidência da FR, assim como de sua manifestação cardíaca, a cardite reumática (CR) apresenta índices cada vez menores. Esta relação se deve à adoção de medidas preventivas, associada ao desenvolvimento econômico e social justificando a quase erradicação dessa desordem nos países desenvolvidos.¹

A estenose mitral (EM) reumática é uma das manifestações mais frequentes da CR. É ainda, causa importante de doença cardíaca em jovens de todo o mundo com maior prevalência nos países em desenvolvimento, trazendo grande morbidade e altos custos aos sistemas de saúde.^{2,3,4} No Brasil é a principal causa de valvopatia adquirida, correspondendo a mais de 90% da etiologia de EM, ao passo que nos países desenvolvidos a etiologia degenerativa corresponde a sua principal forma.⁵ É a causa mais comum de insuficiência cardíaca (IC) em crianças e adultos jovens no mundo, com impacto em mortes prematuras (200 a 250.000/ano).⁶ Estimativas da OMS para o ano de 2005 indicavam que existiria no mundo um total de 15,6 milhões de indivíduos portadores de cardite reumática crônica. A cada ano, surgem 470.000 novos casos, e em torno de 332.000 pessoas vão a óbito devido a complicações da febre reumática, tais como a insuficiência cardíaca congestiva. Segundo o índice DALY (*Disability-adjusted life year*), indivíduos portadores de febre

reumática têm uma expectativa média de vida 26 anos menor em relação ao restante da população. A EM apresenta incidência e história natural variáveis, havendo geralmente um período de 20 a 30 anos entre o episódio de FR e o início de sintomas.⁷

A FR implica grandes custos com a saúde por se tratar de doença crônica que necessita de acompanhamento clínico e, muitas vezes, abordagem das lesões valvares por meio do cateterismo cardíaco para realização de valvotomia com cateter balão ou tratamento cirúrgico para reparo ou substituição valvar. Os gastos gerados pela assistência aos pacientes com febre reumática e CR no Brasil são significativos: em 2007, foram gastos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) cerca de R\$ 157.578.000,00 em internações decorrentes de FR ou CRC.

1.2 FISIOPATOLOGIA

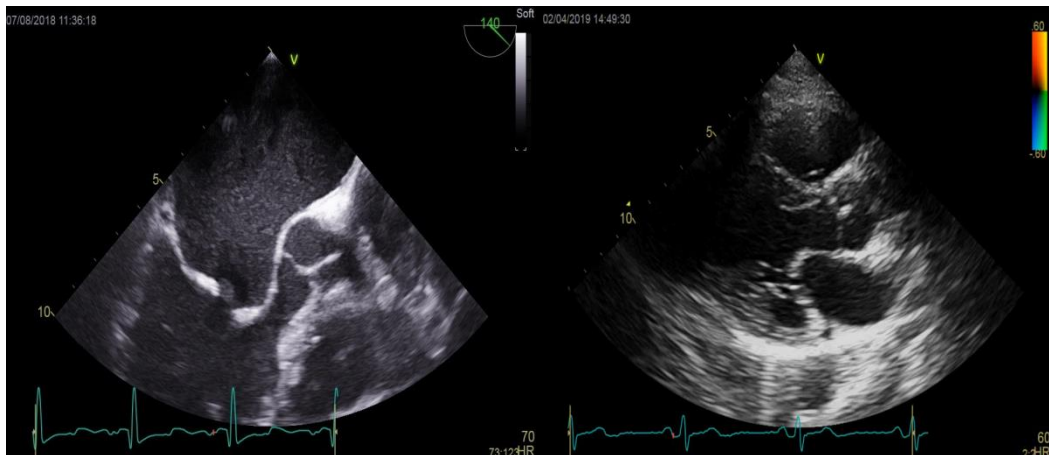
A fisiopatologia da EM reumática envolve o espessamento das cúspides, fibrose e calcificação, encurtamento de cordas, fusão e calcificação comissural, resultando no estreitamento progressivo do orifício valvar mitral. Forma-se assim um gradiente diastólico (GD) atrio-ventricular (AE-VE) que é inversamente proporcional à área valvar mitral. A elevação progressiva do gradiente AE-VE leva ao aumento do AE, da pressão venocapilar pulmonar e da pressão arterial pulmonar. Pode ocorrer remodelamento dos vasos pulmonares levando a hipertensão pulmonar irreversível e disfunção do ventrículo direito (VD). A disfunção atrial predispõe a formação de trombo intracavitário e a fibrilação atrial (FA).⁸

Os achados ecocardiográficos característicos são espessamentos das cúspides com abertura em cúpula da cúspide anterior (representa a fusão das comissuras) e imobilidade da cúspide posterior.⁸ **(Figura 1)** Além de poder sugerir a etiologia reumática, o ecocardiograma (ECO) permite quantificar a área valvar pela planimetria, considerado método

padrão para classificar a gravidade, uma vez que o gradiente diastólico (GD) AE-VE médio é altamente sensível a alterações no fluxo mitral, complacência atrioventricular e frequência cardíaca. A área valvar mitral normal é de 03 a 05 cm² e o descritor de maior utilidade da gravidade da obstrução mitral é o grau de abertura da valva na diástole, ou a área do orifício valvar.⁸ Quando ocorre o estreitamento desse orifício valvar, com a concomitante obstrução à passagem do sangue, a consequência hemodinâmica primária é um aumento da pressão no AE com formação de um gradiente entre o AE e o VE na diástole, necessário para impelir a passagem do fluxo sanguíneo. É rara a presença do GD significativo se a área valvar é maior que 2,0 cm². Uma constante hidráulica prevê que, para um dado orifício, o gradiente de pressão é a relação direta do quadrado do fluxo por este orifício. Assim se o fluxo transvalvar dobrar de valor (exemplo: aumento causado por exercício físico) o gradiente pressórico quadruplica e é por este mecanismo que a estimativa da área valvar pelo tempo de meia pressão (PHT) pode ser influenciada pelas alterações do fluxo de sangue. É esperado que a área valvar mitral diminua gradual e lentamente, cerca de 0,1 a 0,3 cm²/ano.⁹

A pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP), dimensões do AE, presença de contraste espontâneo ou mesmo trombo intracavitário, são fatores complicadores, avaliados pelo ECO, que são importantes na tomada de decisão de intervenção. Por fim o ECO permite avaliar o aparato sub-valvar e o grau de calcificação, decisivo para estimar o sucesso ou não da valvotomia mitral percutânea (VMP).⁸

Figura 1 - Características ao ECO 2D da EM



À esquerda imagem transesofágica e a direita transtorácica paraesternal do eixo longo da valva mitral durante o final da sístole atrial. Observe a aparência do cúspide anterior espessada e com abertura em cúpula.

Fonte: Eco Lab –IDPC 2019

1.2.1 GRADUAÇÃO E COMPLICADORES NA EM:

A EM é classificada, de acordo com as atuais diretrizes vigentes, como anatomicamente importante, quando a área valvar mitral for menor que $1,5 \text{ cm}^2$, a partir da qual já se indica a intervenção quando o paciente for sintomático. O desenvolvimento de fibrilação atrial (FA), evento embólico, presença de contraste espontâneo ou mesmo trombo intracavitário, além da elevação da pressão capilar pulmonar refletida por uma PSAP acima de 50 mmHg em repouso, são complicadores que são levados em conta na decisão terapêutica mesmo nos pacientes assintomáticos.^{1011 12}

O prognóstico de pacientes com EM com acidente vascular cerebral tromboembólico é ruim e a qualidade de vida e o estado funcional são frequentemente mais limitados por déficits neurológicos do que pelos sintomas da EM. O fator de risco mais associado à embolia sistêmica foi o diâmetro atrial e a presença de trombo atrial ou evento tromboembólico progressivo. Já foi demonstrado que a fração N-terminal do

peptídeo cerebral natriurético (NT- pró BNP) está associado ao risco aumentado do desenvolvimento de FA.¹³

1.3 FUNÇÃO ATRIAL

O principal papel do AE é modular o enchimento do VE e o desempenho cardiovascular, funcionando como um reservatório para o retorno venoso pulmonar durante a sístole ventricular, um canal para o retorno venoso pulmonar durante a diástole ventricular precoce e uma bomba de reforço que aumenta o enchimento ventricular durante a diástole ventricular tardia. É importante reconhecer a interação que existe entre essas funções atriais e o desempenho ventricular durante todo o ciclo cardíaco. Por exemplo, embora a função de reservatório seja regida pela complacência atrial durante a sístole ventricular (e, em menor extensão, pelo relaxamento), é influenciada pela descida da base do VE durante a sístole e pelo volume sistólico final do VE.

A função de conduto ocorre durante o enchimento rápido e lento (diástase). O sangue é transferido do AE para o VE na vigência de pequeno gradiente de pressão durante a diástole inicial, fluindo passivamente das veias pulmonares para dentro do VE durante a diástase. Esta fase é influenciada pela complacência atrial, relaxamento e a complacência do VE. Finalmente, a função de bomba, reflete a magnitude e o tempo da contratilidade atrial e depende do grau de retorno venoso (pré-carga atrial), pressões diastólicas finais do VE (pós-carga atrial) e pela contratilidade intrínseca do miocárdio atrial.¹⁴

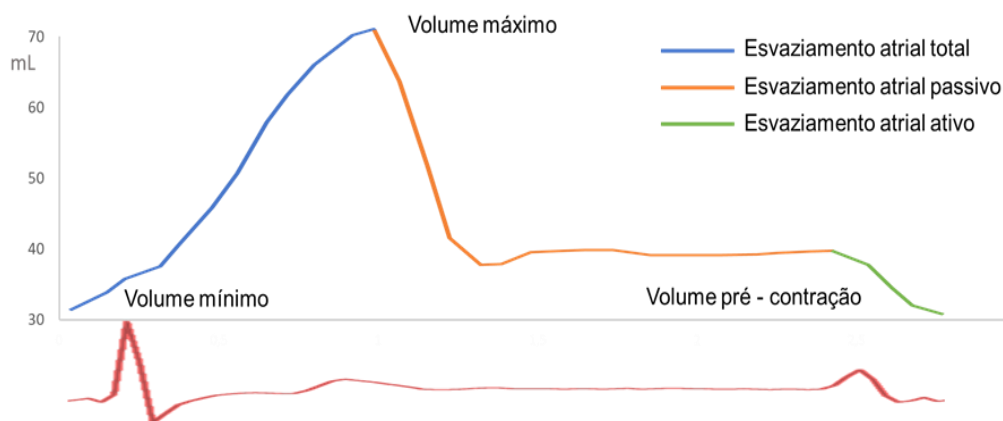
Em resumo, o AE atua no enchimento do ventrículo esquerdo (VE) por meio de suas três funções a cada ciclo cardíaco (**Figura 2**).

1. Fase de Reservatório: Fase em que ocorre armazenamento de sangue durante a sístole ventricular. Inicia com o fechamento da valva mitral e engloba além da sístole ventricular, relaxamento isovolumétrico do VE e também o relaxamento do AE.

2. Fase de Conduto: Ocorre logo após a abertura da valva mitral, durante o período de relaxamento ventricular e diástase, possibilitando o fluxo contínuo entre veias pulmonares e VE, indo até a fase pré-contracção atrial (antes da inscrição da onda P no ECG).

3. Fase Contrátil: Também chamada de fase de esvaziamento ativo, acontece no final da diástole ventricular, sendo decorrente da contracção atrial. Contribui com aproximadamente 20-30% do débito cardíaco.

Figura 2- Variação volumétrica do AE ao longo do ciclo cardíaco, exemplo de paciente normal



Fonte: Eco Lab –IDPC 2019

1.4 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ATRIAL PELO ECOCARDIOGRAMA

A avaliação não invasiva da anatomia e função do AE foi, até há pouco tempo, realizada predominantemente por análises ecocardiográficas volumétricas e pelo Doppler, além de outras modalidades. O *strain* obtido pela técnica de *Speckle tracking* (ST) bidimensional, tem sido bem validada como uma ferramenta de avaliação quantitativa para a função do VE que veio a somar nas medidas já consagradas como a fração de ejeção. Mais recentemente esta técnica tem sido validada para avaliação da função regional e global do AE.¹⁵

O desenvolvimento de técnicas ecocardiográficas avançadas possibilitou uma melhor avaliação das dimensões e função do AE, seja pela melhor resolução espacial pelo ECO 3D, seja pela maior sensibilidade pela análise de deformação pelo ST.

1.4.1 DEFINIÇÃO DE *STRAIN* E *STRAIN RATE*

A avaliação da função miocárdica pela técnica de *strain* (ϵ) ou deformação miocárdica é um método relativamente novo para avaliar a função cardíaca. O ϵ refere-se ao grau de deformação entre duas regiões e reflete a variação de um segmento do músculo cardíaco expresso em porcentagem. Já o *Strain Rate* (*SR*) corresponde à taxa de variação do ϵ entre essas regiões, ou seja, a diferença velocidade em que ocorre a deformação do ϵ em relação a distância instantânea, sendo expresso em 1/segundos e ambos podem ser obtidos pela técnica do ST pelo ECO 2D. O ϵ pode ser estimado nas direções longitudinal, circunferencial e radial, sendo o ϵ longitudinal global (SGL) o modelo mais validado nos estudos que utilizaram esta técnica.

Diversas doenças têm sido associadas à redução do SGL antes que ocorra queda da fração de ejeção ventricular esquerda: hipertensão, diabetes mellitus, insuficiência renal, cardiomiopatias infiltrativas, cardiomiopatia hipertrófica e até doenças valvares, muitas vezes. A mensuração da função do AE pela técnica de ST bidimensional utilizando o ϵ vem sendo estudada para diversas condições, como predizer o desenvolvimento de FA e bem como fator prognóstico em fases precoces de patologias cardíacas.

1.4.2 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ATRIAL PELO ϵ E ϵ Rate

Durante a fase de reservatório o átrio esquerdo se distende a medida que se enche de sangue proveniente das veias pulmonares. Desta forma, o ϵ atrial longitudinal aumenta, atingindo um pico positivo no fim do enchimento atrial. Após a abertura da valva mitral, o AE se esvazia rapidamente e o ϵ atrial longitudinal diminui até atingir um platô,

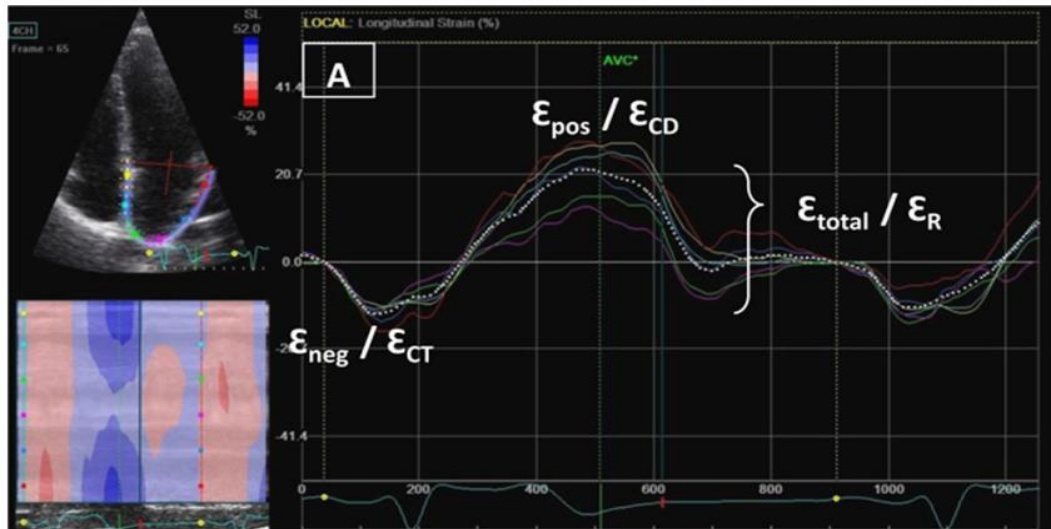
correspondendo à diástase do AE. Posteriormente, durante a fase de contração, a parede atrial se encurta, levando à diminuição adicional no ϵ do AE (**Figura 3, Figura 4 e Figura 5**).¹⁶

Durante as fases de conduto e contração, a curva ϵ do AE reflete de forma inversa o padrão de deformação do VE. Portanto, a mecânica de AE parece ser influenciada não só pela rigidez do AE, mas também pela conformação do VE durante enchimento ventricular e pela sua contração (pela descida da base durante a sístole do VE).¹⁶

É importante reconhecer que as diferenças na nomenclatura usadas para descrever o ϵ e S Rate atrial são dependentes de qual ciclo, atrial ou ventricular, é usado como ponto de referência, isto é, como linha de base zero (**Figura 6**).

Se o ciclo ventricular é usado, o complexo QRS é a referência zero, logo pico positivo longitudinal corresponde à função de reservatório atrial (ϵ_R) que ocorre durante a contração e relaxamento isovolumétrico do VE. O período de enchimento rápido e contração atrial correspondem à função atrial de conduto e bomba/contratil respectivamente (ϵ_{CD} e ϵ_{CT} , respectivamente). Quando o ciclo atrial for utilizado o início da onda P é a referência zero e o primeiro pico negativo (ϵ_{neg}) representa a função de bomba, o pico positivo (ϵ_{pos}) corresponde à função do conduto e sua soma (ϵ_{total}) representa a função reservatório.¹⁷

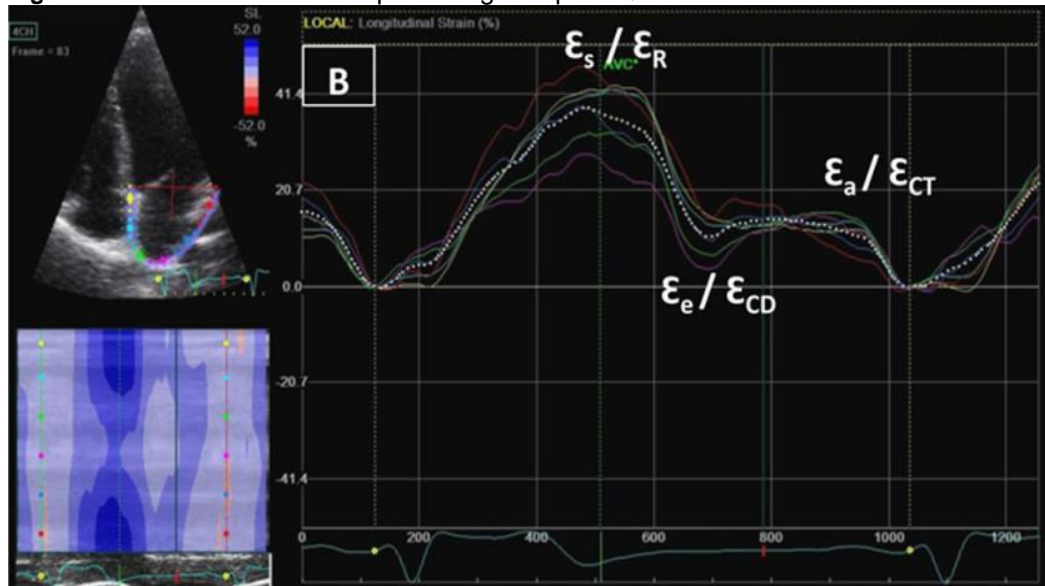
Figura 3- Análise do ϵ atrial esquerdo trígado pela onda PP



ϵ do AE, obtida após a média dos valores dos seis segmentos (curva pontilhada representa o ϵ longitudinal atrial ao longo do ciclo cardíaco). É possível identificar um primeiro pico negativo (ϵ_{neg}) que corresponde à fase de bomba do AE (ϵ_{CT}) que é seguida por um pico positivo (ϵ_{pos}), que representa a fase de conduto (ϵ_{CD}). A soma dos valores absolutos de ϵ positivo e negativo é considerado o ϵ AE total (ϵ_{total}), que reflete o reservatório.

Fonte: Vieira MJ, et al. 2014.

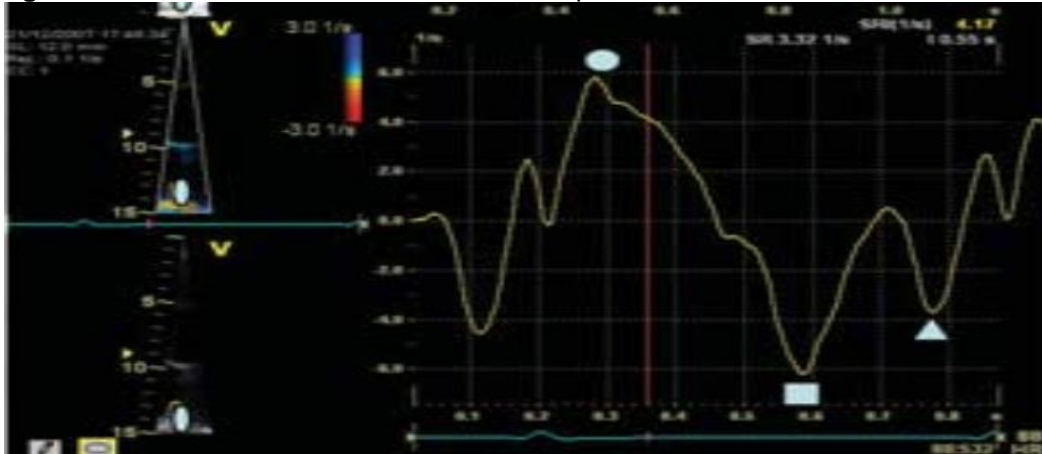
Figura 4- Análise do ϵ atrial esquerdo trígado pelo QRS:



Curva do ϵ AE, obtida após a média dos valores dos seis segmentos. O primeiro pico da curva é positivo, reservatório (ϵ_R), (ϵ de pico atrial durante a sístole ventricular), medido imediatamente antes da abertura da válvula mitral. Isto é seguido por um platô e no segundo pico tardio, pouco antes do início da fase contrátil/bomba atrial ativa (ϵ_{CT}), no início da onda P no eletrocardiograma, ϵ_A (pico do ϵ longitudinal atrial no final da diástole). O ϵ_{CD} do AE (pico de ϵ longitudinal atrial no início da diástole) é definido como a diferença entre o pico ϵ_R e ϵ_{CT} .

Fonte: Vieira MJ, et al. 2014.

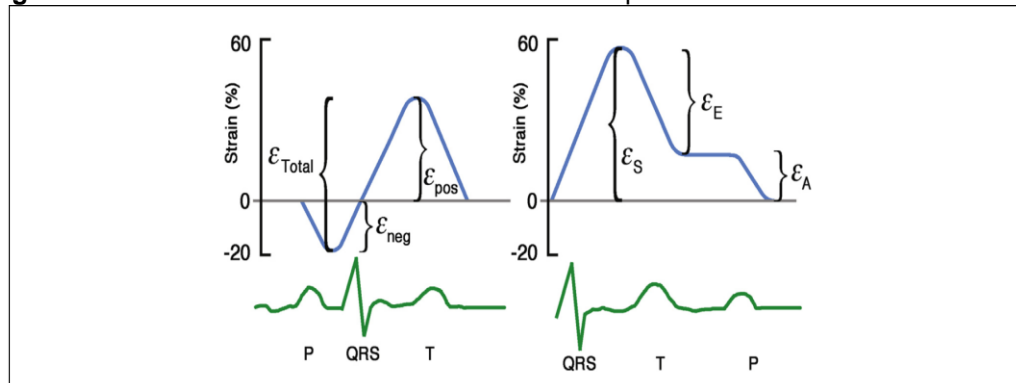
Figura 5- Análise da curva do SR cronometrada pelo QRS



A primeira deflexão positiva correspondendo a fase de reservatório, seguido por uma deflexão negativa inicial correspondente à fase de conduto e uma segunda deflexão negativa, a fase de contração atrial.

Fonte: Vieira MJ, et al. 2014.

Figura 6- Nomenclatura do ϵ baseada na escolha do ponto de referência zero.



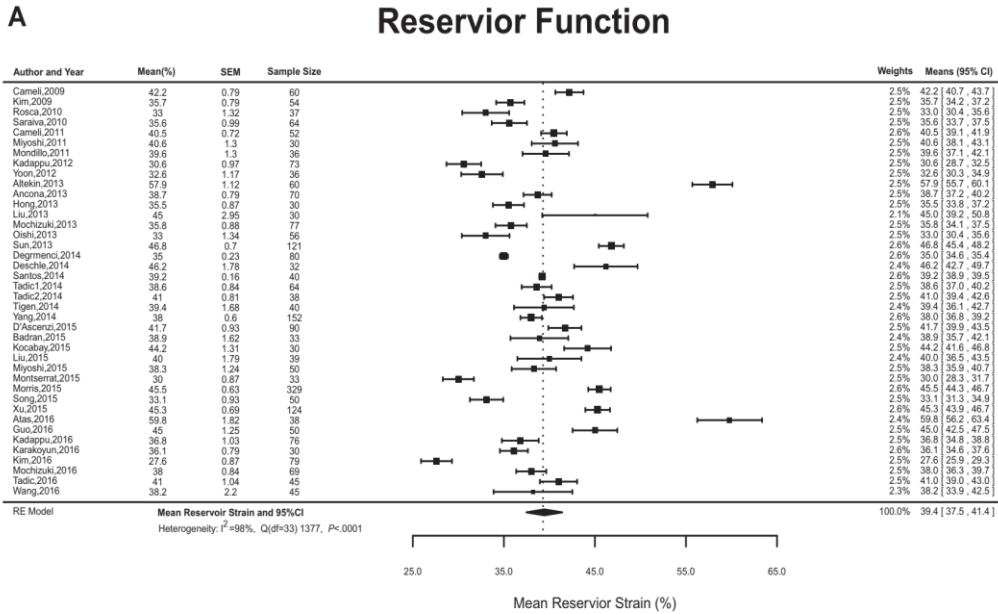
A onda P eletrocardiográfica é usada à esquerda e o complexo QRS à direita.

Fonte: Hoit BD et al. 2014

1.4.3 PADRÕES DE NORMALIDADE DO ϵ

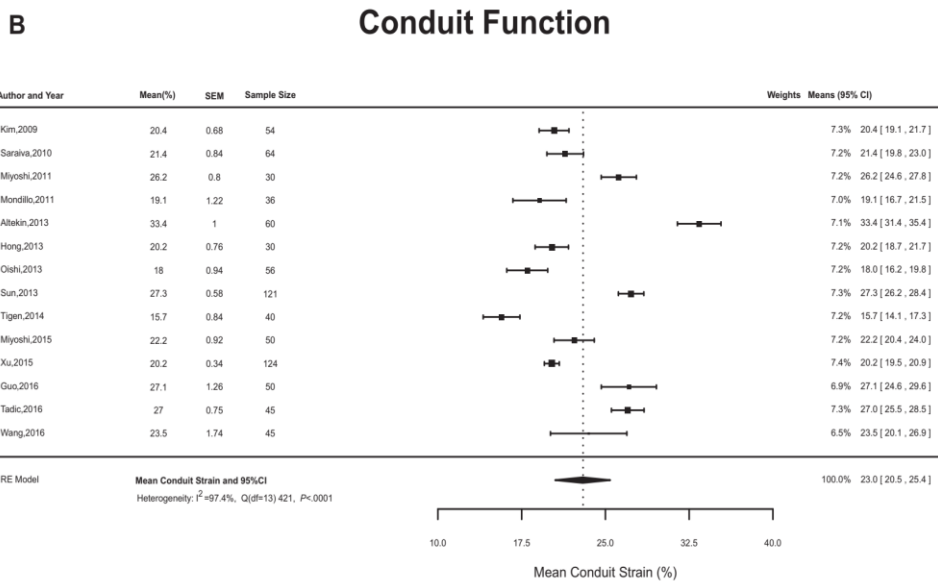
Em uma grande meta análise envolvendo quarenta estudos com 2.542 indivíduos saudáveis revelou uma faixa normal de referência para o ϵ_R de 39% (95% CI, 38% -41%), para ϵ_{CD} de 23% (95% CI, 21% -25%), e para ϵ_{CT} de 17% (IC 95%, 16% -19%), (**Figura 8, Figura 9**).¹⁸

Figura 7 - Valores médios do ER.



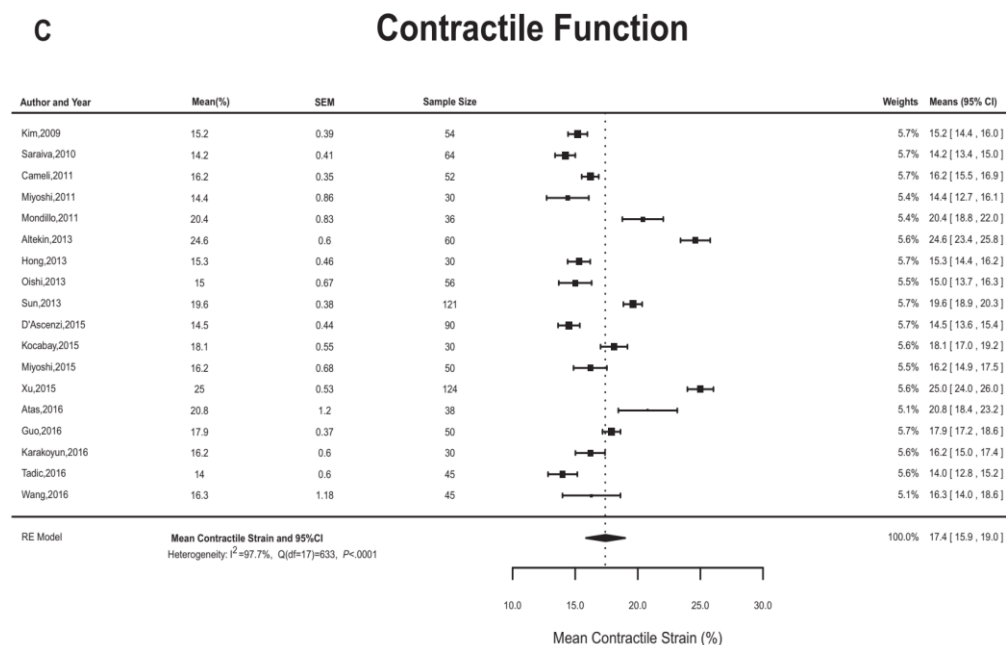
Fonte: Pathan et al 2017

Figura 8 -Valores médios do ECD.



Fonte: Pathan et al 2017

Figura 9- Valores médios do ϵ CT.



Fonte: Pathan et al 2017

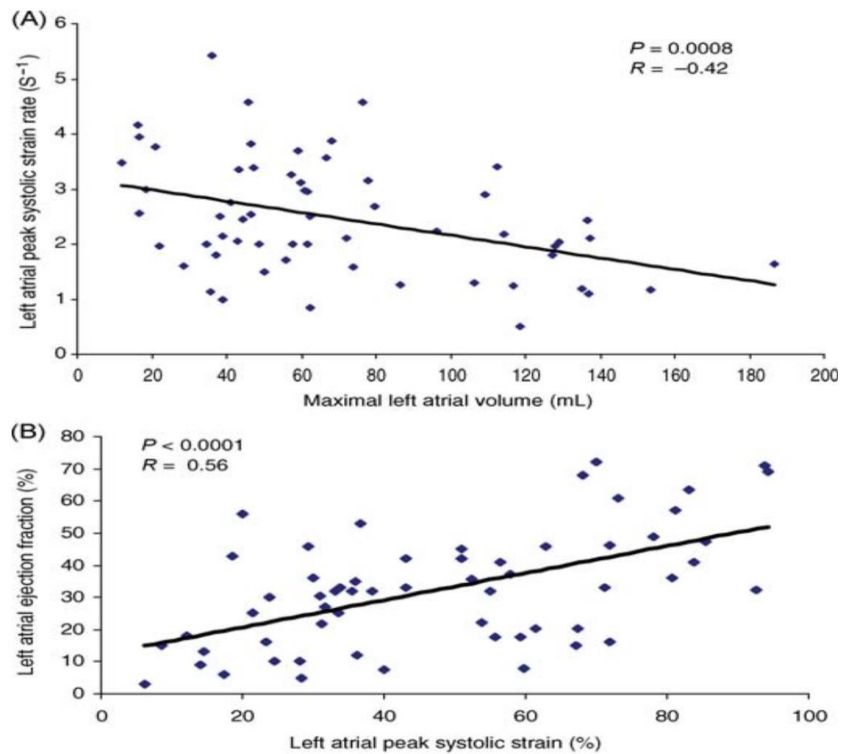
1.5 ϵ ATRIAL E PROGNÓSTICO NA ESTENOSE MITRAL

Alguns estudos já demonstraram por meio da técnica de ST, que a função atrial esquerda nos pacientes com EM reumática encontra-se alterada e foi associado a um preditor de FA.¹⁹

P. Caso et al. demonstraram em pacientes com EM reumática assintomática, as análises dos ϵ R estão comprometidas e foi capaz de prever eventos (sintomas, hospitalização, FA, eventos tromboembólicos, cirurgia valvar ou VMP) em um seguimento de 3 anos.

Na análise multivariada (incluindo idade, volume máximo do AE, área valvar mitral pelo PHT e média do ϵ R do AE), o melhor preditor de eventos foi a média do ϵ r ($P = 0,04$), com sensibilidade de 88%, especificidade de 80,6%, área sob o ROC curva de 0,852 (SE: 0,048; IC95%: 0,74 - 0,93; $P = 0,0001$). Demonstrou ainda associação inversamente proporcional do volume do AE e da FE do AE com o ϵ R (**Figura 10**).²⁰

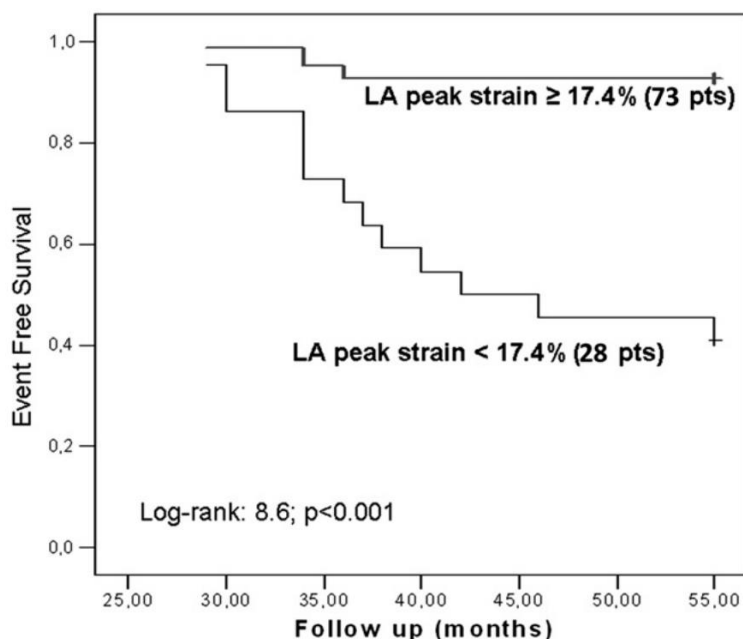
Figura 10- Correlação entre o ϵ Rate e o volume AE máximo (mL) (A) e ϵ R em pacientes com EM e FE AE (%) (B).



Fonte: P. Caso, et al. 2009

Estes mesmos investigadores demonstraram mais tarde que o ϵ R foi o melhor preditor de FA ao longo de quatro anos em 101 pacientes assintomáticos com EM reumática isolada. Na análise multivariada (incluindo idade, volume do AE, planimetria da área valvar mitral e ϵ R), o melhor preditor de FA foi o ϵ R (OR: 0,43; P <0,01). Na análise da curva ROC, na previsão eventos, um valor de corte de 17,4% para ϵ R mostrou uma área sob a curva de 0,761 (IC de 95%, 0,587-0,888, P = 0,002). Pacientes com média atrial ϵ R acima de 17,4% apresentaram aumento do tempo de sobrevivência sem FA em comparação com aqueles com valores de ϵ R abaixo 17,4% (55,5 vs 42,4 meses, respectivamente, p < 0,001) (**Figura 11**).²¹

Figura 11 - Curva de Kaplan-Meier



Tempo de sobrevida livre de FA em pacientes com atrial ER atrial > 17,4% e em pacientes com ER atrial < 17,4%.

Fonte: Ancona et al 2013

1.6 ECOCARDIOGRAMA 3D (ECO 3D)

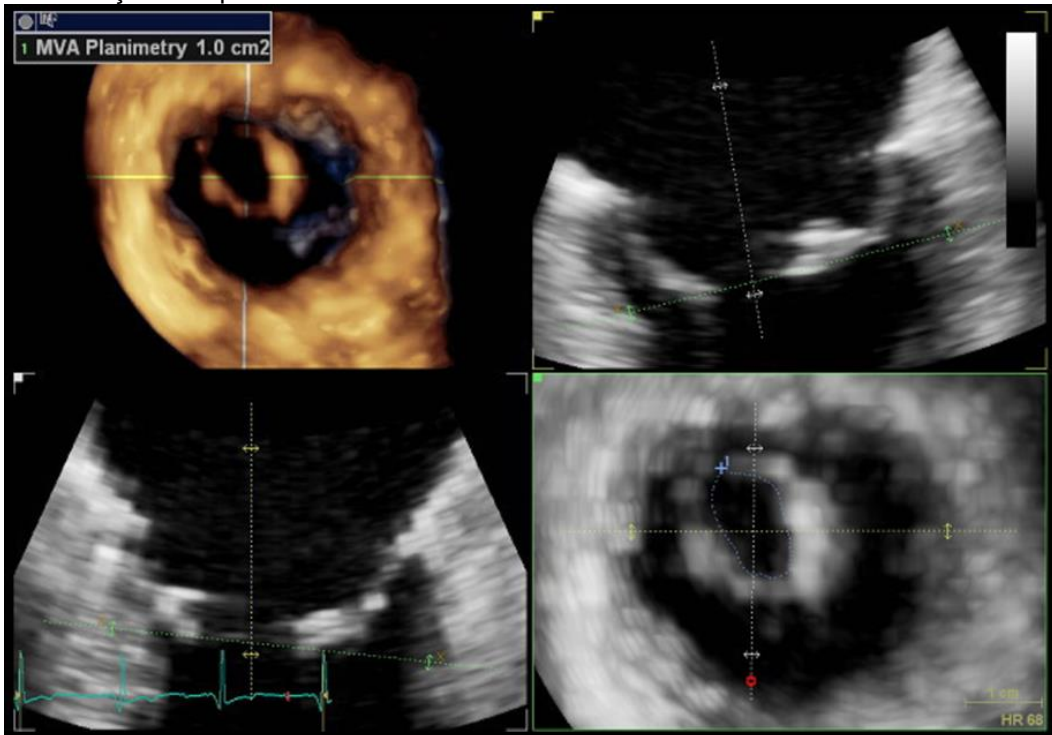
As imagens em ECO 3D representam uma das maiores inovações na ecocardiografia. Os avanços tecnológicos permitiram a aquisição de imagens em 3D em tempo real e a representação espacial das estruturas cardíacas de qualquer ponto de visão. Sua relevância vem sendo demonstrada na avaliação dos volumes e massa das câmaras, evitando erros baseados em pressupostos geométricos; na avaliação da função ventricular (regional e global), além de auxiliar na quantificação da dissincronia sistólica, na obtenção de imagens mais realísticas das valvas cardíacas, na avaliação volumétrica de lesões regurgitantes e shunts. A quantificação dos volumes, massa e função das câmaras por meio do ECO 2D, baseia-se em modelos geométricos pré-estabelecidos, sempre supondo que a forma da câmara se aproxima de um modelo. Contudo, em situações de doença, é comum haver distorção da forma da câmara tornando pouco acuradas as suposições geométricas, assim como os

parâmetros calculados a partir deles. O ECO 3D suplanta essa “deficiência”, permitindo a construção de várias projeções, melhorando também a apreciação das relações entre as diversas estruturas cardíacas.²²

1.6.1 ECO 3D NA AVALIAÇÃO DOS PACIENTES COM EM REUMÁTICA

Além da perfeita visualização das cúspides mitrais, o aparelho subvalvar pode ser examinado por vários ângulos. O ECO 3D também auxilia na localização do espessamento ou calcificação nas cúspides, comissuras ou aparato subvalvar. Como na EM, a valva assume um aspecto em funil, nem sempre a varredura manual com o ECO 2D consegue encontrar o verdadeiro orifício valvar mitral para realizar a planimetria. Com o ECO 3D e a possibilidade de cortes tomográficos, é possível que essa análise seja mais precisa (**Figura 12**).²³ A planimetria pelo ECO 3D se mostrou mais acurada do que as técnicas convencionais como a planimetria bidimensional, PHT e equação de continuidade.²⁴

Figura 12- Planimetria Tridimensional da valva mitral vista do eixo curto após a reconstrução multiplanar



Fonte: Eco Lab –IDPC 2019

1.6.2 VOLUMES E FUNÇÕES DO AE PELO ECO 3D

Tradicionalmente, a estimativa dos volumes é feita pelo ECO 2D nos cortes apicais quatro e duas câmaras, utilizando-se tanto o método biplanar de área comprimento, quanto o método biplanar de Simpson. Ambos os métodos são considerados satisfatórios apesar de baseados em fórmulas matemáticas e inferências geométricas. Entretanto, essa necessidade de inferência geométrica pode comprometer a avaliação volumétrica do AE, uma vez que elas nem sempre correspondem à arquitetura particular desta cavidade, principalmente em situações em que há dilatação patológica.²⁵ Neste sentido o ECO 3D veio a contribuir na avaliação do volume do AE, havendo sido demonstrado em estudos comparativos que as medidas se correlacionam com tomografia computadorizada cardíaca e a ressonância magnética (RNM) cardíaca. Assim, a avaliação do volume do AE pelo ECO 3D é mais preciso que a do ECO 2D quando comparado com a RMC e possui capacidade

prognóstica superior. Na maioria dos estudos, os volumes do AE no ECO 3D são tipicamente maiores do que os volumes no ECO 2D.²⁶

Os diversos volumes do AE são obtidos em diferentes pontos do ciclo cardíaco: o volume máximo do AE (VmaxAE) é mensurado no final da onda T do ECG (pouco antes da abertura da valva mitral), o volume mínimo (VminAE), no complexo QRS (após o fechamento da valva mitral) e o volume precedendo a contração atrial (Vpre-AAE), no começo da onda P do ECG (**Figura 13**).

Os valores normais, indexados pela superfície corporal, são: VmaxAE = 22 ± 5-6 ml/m² ; VminAE = 11 ± 4 ml/m² ; e Vpre-AAE = 15 ± 5 ml/m². Com esses três volumes que refletem as funções atriais ao longo do ciclo cardíaco (reservatório, conduto e contração) vários outros parâmetros são calculados.²⁷

- Fração de esvaziamento total do AE (FETAE): Representa a função global/reservatório e é definida como a relação entre o volume de esvaziamento total do AE pelo Volmax.

$$\text{FETAE (\%)} = (\text{VmáxAE} - \text{VminAE}) / \text{VmáxAE} \times 100$$

- Fração de esvaziamento passivo do AE (FEPAE): Representa a função de conduto e é definida como a relação entre o volume de esvaziamento passivo do AE pelo Vpre-A.

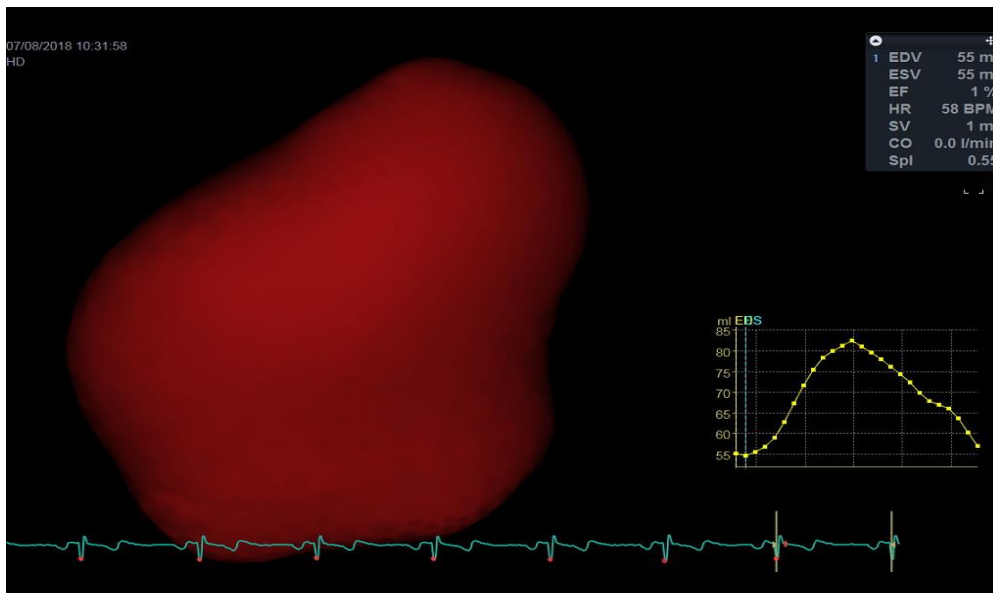
$$\text{FEPAE (\%)} = (\text{VmáxAE} - \text{VpréAE}) / \text{VmáxAE} \times 100$$

- Fração de esvaziamento ativo do AE (FEAAE): Representa a função contrátil e é definida como a relação entre o volume de esvaziamento ativo do AE pelo Volpre-A.

$$\text{FEAAE (\%)} = (\text{VpréAE} - \text{VminAE}) / \text{VpréAE} \times 100$$

Até o momento, na literatura, não existem valores de normalidade padronizados para as funções do AE pelo ECO 3D. Dados de grupo controle de estudos prévios indicam valores de normalidade aproximados de FETAE, FEPAE e FEAAE de 50 ± 7%, 35 ± 8% e 35,3 ± 11%.^{28 29}

Figura 13- VmáxAE e VminAE tridimensionais e a Curva Volume-Tempo



Fonte: Eco Lab –IDPC 2019

1.7 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DO VENTRÍCULO DIREITO

O VD já foi considerado uma câmara cardíaca, que não contribuía significativamente para o desempenho global do coração. Entretanto nas últimas décadas, a importância prognóstica da geometria e função do VD tem sido reconhecida, estimulando também o desenvolvimento de novas aplicações de técnicas de imagem capazes de uma avaliação abrangente de sua função e volume. São muitas as condições sistêmicas que afetam direta ou indiretamente o funcionamento dessa câmara, com significativas repercussões fisiopatológicas. No entanto, até recentemente, os estudos quantitativos dos volumes e funções do VD foram considerados um desafio ecocardiográfico devido à sua complexa geometria. Embora a RNM cardíaca seja consagrada como “padrão ouro” para a sua avaliação, o desenvolvimento de novas técnicas como a quantificação volumétrica pelo ECO 3D e a avaliação de deformação miocárdica por meio da quantificação do seu ϵ , permitiram dados mais precisos sobre a contração desta câmara e abriu novas oportunidades na imagem do VD pela ecocardiografia.³⁰

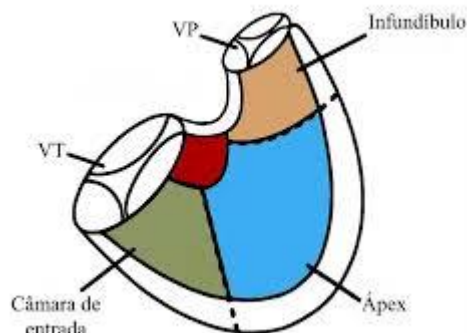
1.7.1 AVALIAÇÃO DO VENTRÍCULO DIREITO PELA ECOCARDIOGRAFIA BIDIMENSIONAL

O VD é uma câmara morfológicamente complexa que envolve a região anterolateral do VE. Anatomicamente pode ser dividido em três porções: via de entrada, trabecular e via de saída. (**Figura 14**)

A via de entrada localizada medialmente ao VE corresponde à porção receptora de sangue drenado pela circulação venosa sistêmica. O corpo, considerado sua câmara principal é delimitado medialmente pelo septo interventricular e lateralmente por sua parede livre. A via de saída ou infundíbulo localiza-se anterossuperior à valva aórtica. Sua face interna é irregular devido a feixes de músculos dispostos a formar trabeculações, podendo ser dispostos em formas de bandas entre a parede septal e a parede livre. Uma dessas bandas musculares liga o septo ventricular ao músculo papilar anterior da valva tricúspide, sendo que nas cardiopatias complexas é utilizada na distinção entre VE e VD.³¹

Funcionalmente o VD é adaptado para mobilizar grandes volumes de sangue. Sua grande área interna formada por paredes delgadas possibilita a ejeção de grandes volumes em leito vascular de baixa resistência. O principal mecanismo de contração se deve à tração das fibras miocárdicas longitudinais em direção à via de saída do VD.³¹

Figura 14- Divisão anatômica do ventrículo direito



Fonte: Haddad F et al. 2008

1.7.1.1 DIMENSÕES DO VENTRÍCULO DIREITO

Como mencionado previamente, as medidas por meio do ECO 2D são um desafio devido à geometria complexa do VD e ausência de pontos anatômicos específicos para serem usados como referência. As dimensões do VD são melhores estimadas pelo corte apical quatro câmaras focadas no VD, obtido com orientação lateral ou medial do transdutor. Em geral, um diâmetro na base > 41 mm e > 35 mm na porção média em um corte focado no e diâmetro longitudinal > 71 mm ± 6 , indicam aumento do VD.³²

A espessura miocárdica do VD é realizada na parede livre no corte subcostal longitudinal e deve ser menor do que cinco milímetros. Valores acima indicam aumento de espessura do VD.³²

1.7.1.2 FUNÇÃO SISTÓLICA DO VENTRÍCULO DIREITO

A compreensão da importância prognóstica do VD só faz aumentar o número de estudos para determinar a função sistólica do VD, para o qual se tem utilizado parâmetros qualitativos e quantitativos. No que se refere ao parâmetro qualitativo, a análise subjetiva da função leva-se em conta análise visual do espessamento da parede livre para dentro da cavidade, a movimentação longitudinal (vertical) do anel tricuspídeo no corte apical quatro câmaras. Apesar de ser a maneira mais habitualmente utilizada, está sujeita a uma variabilidade pela experiência do examinador.³²

Segundo as recomendações da American Society of Echocardiography (ASE) os estudos ecocardiográficos completos devem incluir pelo menos um parâmetro de avaliação quantitativa da função sistólica do VD:

➤ *Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE):*

O TAPSE é facilmente avaliado e representa uma medida da função longitudinal do ventrículo direito. É medido utilizando-se o corte apical

quatro câmaras pelo Modo M com o cursor alinhado na direção do anel tricúspide lateral. Embora esse índice traduza predominantemente a função longitudinal do VD, ele demonstrou boa correlação com parâmetros que estimam a função global sistólica do VD, como a FE do VD estimada através de cintilografia e angiografia. Como é uma medida unidimensional relativa à posição do transdutor, as medidas do TAPSE podem subestimar ou superestimar a função do VD de acordo com translação cardíaca. Embora possa haver pequenas variações no TAPSE de acordo com sexo e superfície corporal, geralmente um TAPSE < 17mm é altamente sugestivo de disfunção sistólica do VD.

➤ Fração de encurtamento de área (FAC)

A FAC (%) estima a função global sistólica do VD e é obtida pelo delineamento da área do VD no final da diástole (AFD), e no final da sístole (AFS). É calculada pela seguinte fórmula:

$$[(AFD-AFS)/(AFD)] \times 100$$

Tem como vantagem avaliar a contratilidade da maior parte do VD, sendo considerado atualmente pela ASE, o método mais fidedigno para avaliar a função sistólica do VD pelo ECO 2D. A FAC do VD < 35% indica disfunção sistólica do VD.

➤ Velocidade sistólica do anel tricúspide lateral avaliada pelo Doppler tecidual (DT)

A velocidade s' derivada por meio do DT é fácil de obter, confiável, reprodutível e se correlaciona bem com outras medidas de função sistólica global do VD. Avalia a velocidade do deslocamento longitudinal do anel tricúspide na parede livre do VD. Valores específicos de pontos de corte para idade foram definidos em grandes amostras de indivíduos saudáveis. É importante manter o segmento basal e o anel alinhados com o Doppler para evitar a subestimação dessa medida. De forma similar ao TAPSE, o s' é medida relativa dependente da posição do transdutor e, portanto é influenciado por movimentos do coração. Uma

velocidade de $s' < 9.5\text{cm/s}$ medida na parede livre do VD indica disfunção sistólica do VD.

1.7.2 **STRAIN DO VENTRÍCULO DIREITO PELA TÉCNICA DE SPECKLE TRACKING**

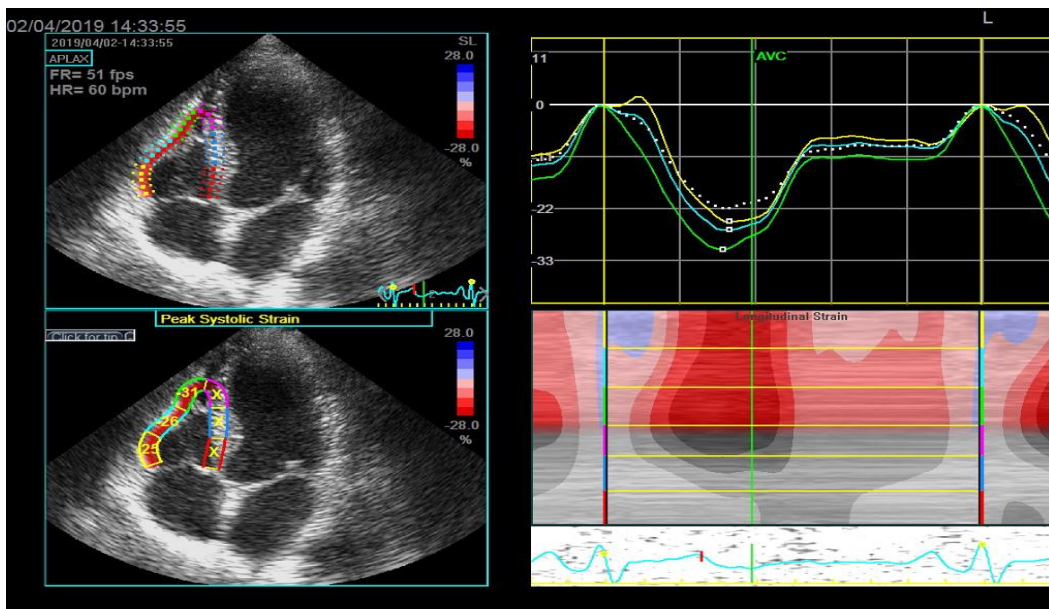
O ϵ e ϵ_r são parâmetros úteis para estimar a função sistólica regional e global do VD. O SGL é calculado como um percentual de encurtamento sistólico da parede livre do VD da base para o ápice enquanto o ϵ rate representa a taxa desse encurtamento. A movimentação global do coração interfere menos com as medidas do ϵ longitudinal, porém o ϵ do VD derivado do ST é influenciado pela qualidade da imagem, reverberação, atenuação ou outros artefatos. O software atualmente empregado para medir o SGL da maioria dos fabricantes foi desenvolvido para o VE e adaptados para o VD.³²

Foi recentemente demonstrado que a avaliação do pico do SGL do VD, excluindo o septo interventricular, possui valor prognóstico em vários estágios de doenças, como insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio, hipertensão pulmonar, amiloidose e para predizer insuficiência do VD após implante de assistência circulatória do VE.³³

O SGL do VD foi analisado em 60 pacientes com EM grave antes e após correção por VMP e se demonstrou aumento precoce do pico do SGL do VD, enquanto outros parâmetros como FAC, TAPSE e o s' apresentaram melhora tardia.³⁴ A disfunção subclínica do VD ocorre nos estágios iniciais da EM e pode ser detectada pela quantificação do SGL em repouso. A quantificação da disfunção do VD, antes que ocorra uma dilatação significativa, tem implicações potenciais para o manejo do paciente, pois reflete a carga hemodinâmica e afeta o prognóstico dos pacientes com EM reumática.³⁵

Os dados sugerem que um ϵ longitudinal da parede livre VD $> -20\%$ (isto é, $< 20\%$ em valores absolutos) seja anormal.³² (**Figura 15**)

Figura 15- Medida do ϵ do ventrículo direito (VD) por meio do speckle tracking 2D

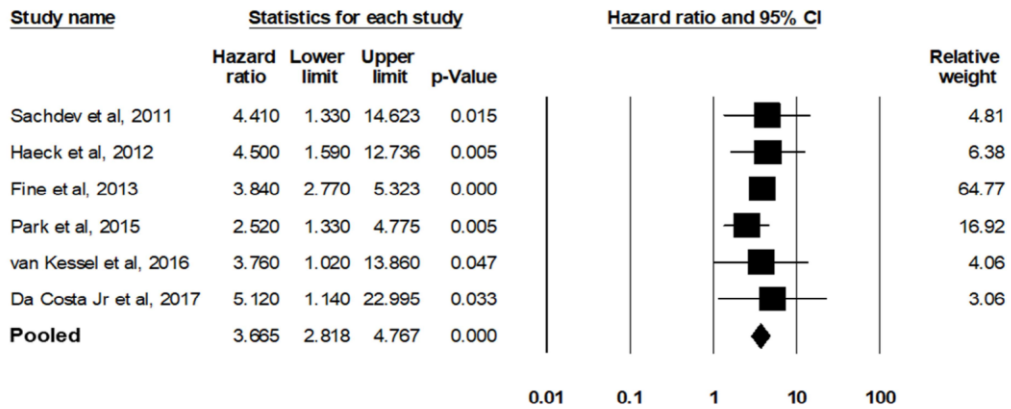


Fonte: Eco Lab –IDPC 2019

Em comparação com a RNM, o ϵ longitudinal da parede livre do VD foi o dado ecocardiográfico que mais se correlacionou com a FE do VD em relação aos parâmetros qualitativos e quantitativos tradicionais.³⁶

Uma recente metanálise foi realizada com objetivo de avaliar a utilidade do ϵ do VD calculado pela técnica de ST para prever o prognóstico em pacientes com HP. Das 687 publicações analisadas, 10 foram incluídas na análise final, representando 1.001 pacientes com HP (com etiologias distintas). Foi demonstrado que o ϵ do VD apresentou valor prognóstico em uma amostra grande e heterogênea.³⁷ (**Figura 16**)

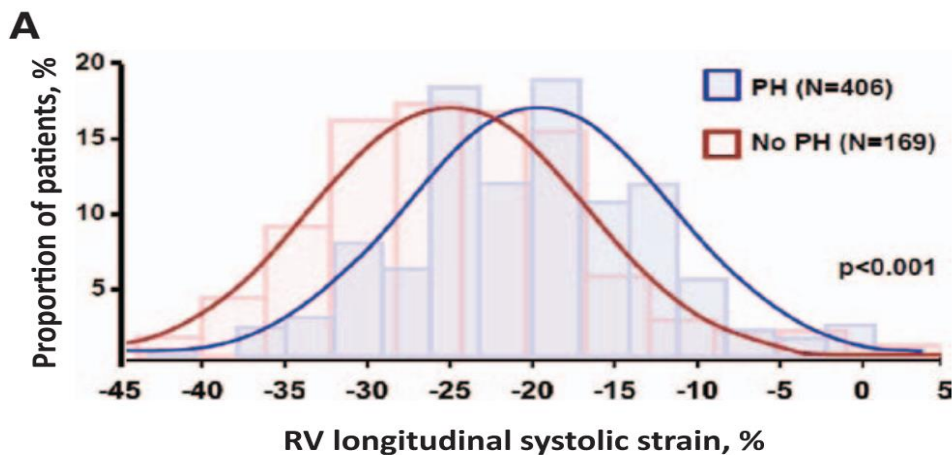
Figura 16- Comparação das razões de risco, dos valores do ϵ do VD para o desfecho primário de mortalidade.



Fonte: Haeck et al. 2018

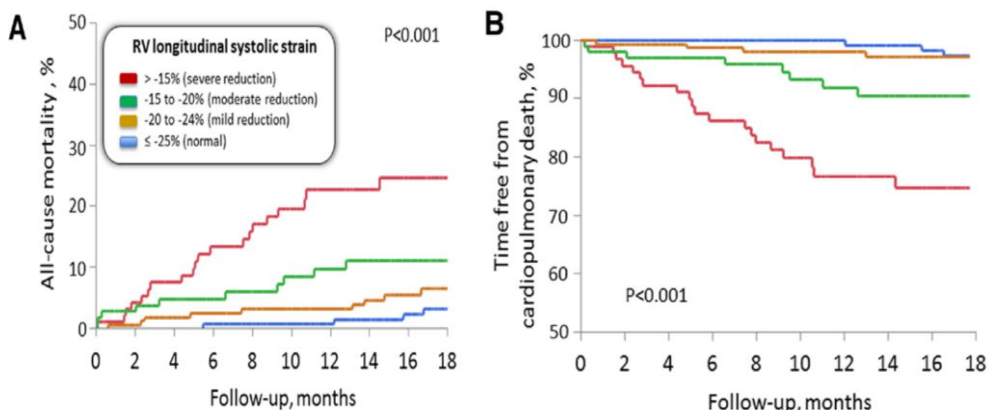
Fine et al em um estudo envolvendo pacientes com HP de etiologias distintas e paciente sem HP evidenciou valores significativamente piores do SLG da parede livre do VD para os pacientes com HP em comparação com aqueles sem HP com p altamente significativo. **(Figura 17)** Quando os pacientes foram divididos por quartis de valores de ϵ foi observado que quanto menor o valor do ϵ , piores eram os parâmetros ecocardiográficos, clínicos e hemodinâmicos. ³⁸ **(Figura 18)** Ainda foi observado que o valor mais baixo do ϵ foi associado a um risco aumentado de morte por todas as causas e um menor tempo livre de morte cardiopulmonar, especialmente para pacientes dos subgrupos de quartis mais baixo. ³⁸

Figura 17- Distribuição do strain da parede livre do ventrículo direito em paciente com e sem hipertensão pulmonar.



Fonte: Fine et al 2015

Figura 18 - ϵ de VD e sobrevida.



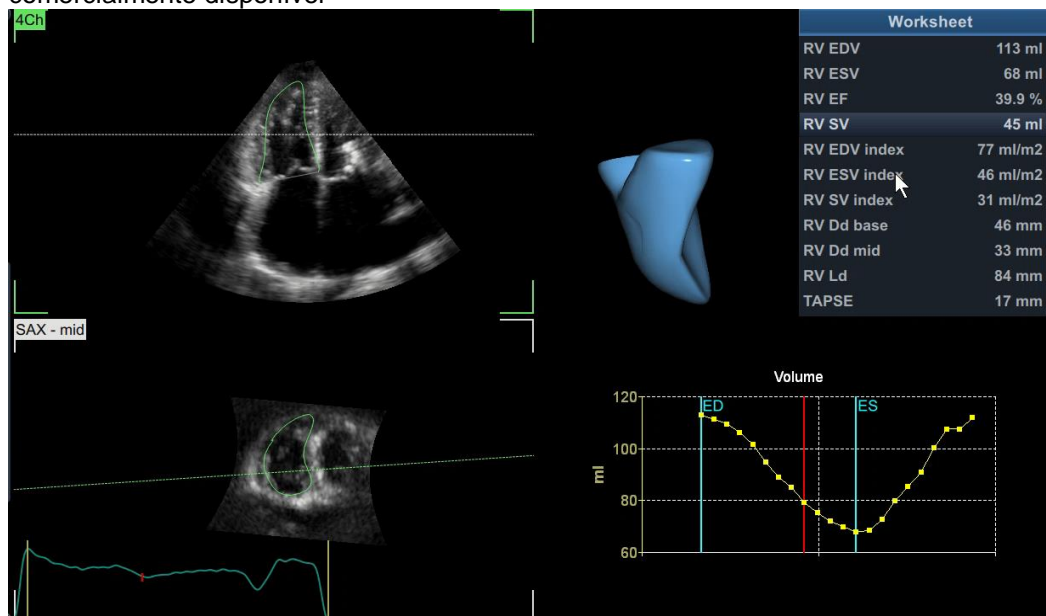
Estimativa por Kaplan- Meier de morte por qualquer causa (A) e morte por causas cardíacas ou pulmonares (B) na população estudada de acordo com a ϵ do VD.

Fonte: Fine et al 2015

1.7.3 ANÁLISE TRIDIMENSIONAL DO VENTRÍCULO DIREITO

Em muitos estudos foi demonstrado que o ECO 3D em tempo real fornece medidas comparáveis e reproduzíveis de volume e função do VD em pacientes com HP comparadas à RNM.³⁹ A avaliação da FEVD 3D mostrou maior capacidade de prever HP quando comparada à variação da área fracional do VD.⁴⁰ **(Figura 19)** Segundo Leibundgut et al. não foi observada diferença significativa para a FE entre o ECO 3D e a RNM. O ponto de corte inferior para FE do VD é 45% e os limites superiores do VDF e VSF de referência são 89 mL / m² e 45 mL / m², respectivamente.⁴¹

Figura 19- Imagens de ecocardiografia tridimensional em tempo real usando um sistema comercialmente disponível



Alinhamento automático das bordas endocárdicas do VD de quatro câmaras e eixo curto da base ao ápice. O volume do VD e a função do VD são medidos por análise automática.

Fonte: Eco Lab –IDPC 2019

1.7.4 RELAÇÃO DA HIPERTENSÃO PULMONAR E O VENTRÍCULO DIREITO NA ESTENOSE MITRAL REUMÁTICA

Estudos demonstraram que a HP grave pré-intervenção é um preditor de mau prognóstico em longo prazo em pacientes com EM grave submetida à substituição valvar ou VMP.^{42,43} A prevalência de HP na EM está relacionada à gravidade e ao estado clínico e varia de 5% a 9,6% para HP moderada e 14% a 33% para HP grave.⁴⁴ Pacientes com EM e HP moderada a grave apresentaram uma taxa de risco de morte aumentada em três vezes aos 10 anos em comparação com pacientes com HP moderada normal (PSAP de 35 a 44 mmHg).⁴⁵ A morte resultou principalmente de insuficiência cardíaca congestiva, edema agudo de pulmão e disfunção do VD. Após a troca valvar é esperada a regressão da HP, melhora da função do VD, redução do AE e redução da resistência vascular pulmonar. Este remodelamento é dependente do tempo e no grau do HP pré-operatório.⁴⁶

A HP é definida como um aumento na pressão arterial pulmonar média (PAPm) ≥ 25 mmHg em repouso, conforme determinado pelo cateterismo (CATE) cardíaco direito, considerado este, o 'padrão ouro'. A função do VD na presença de HP é determinante da apresentação clínica e prognóstico.⁴⁷

A PAP pode ser estimada com base na velocidade do jato de regurgitação tricúspide (RT). A velocidade de RT reflete o gradiente de pressão entre VD e AD, como mostra a equação de Bernoulli: $\Delta P = 4 \times RT V_{max}^2$. A adição da pressão do AD ao gradiente de pressão representa pressão arterial sistólica do VD, que é considerada igual à PAP sistólica (PSAP) na ausência de estenose. Quando a regurgitação pulmonar (RP) está presente, a PAP média pode ser estimada pela velocidade máxima do RP, usando a equação $mPAP = 4 \times RP V_{max}^2$.⁴⁷

A função do VD é freqüentemente prejudicada na EM e continua sendo uma etapa essencial e tardia no desenvolvimento de sintomas clínicos e na progressão da doença. Vários estudos demonstraram que a função do VD melhora no período inicial e se mantém no período tardio após a correção pós-operatória da EM.

1.8 BIOMARCADORES NA EM:

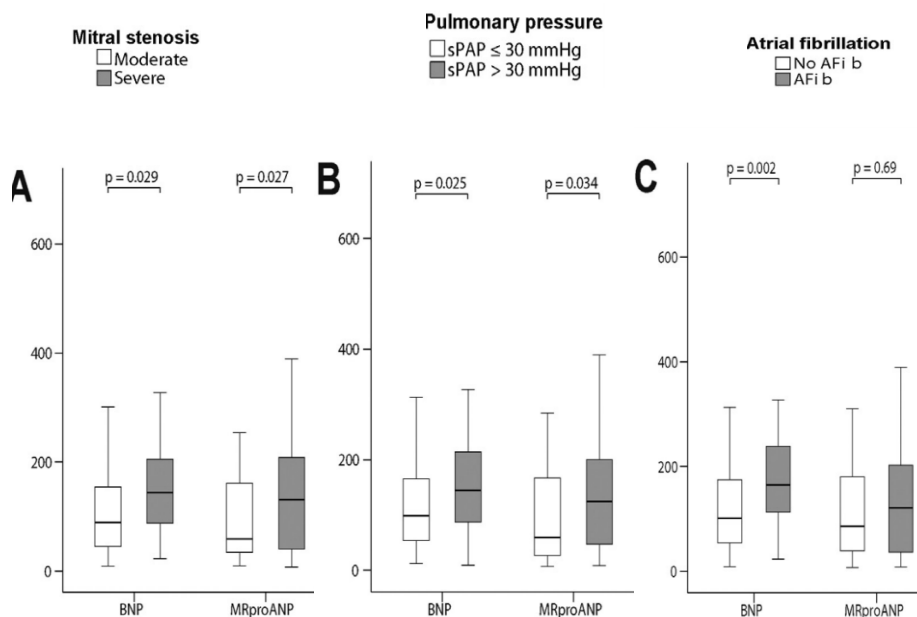
Os peptídeos natriuréticos como o BNP, NT-pro BNP e MR-pro ANP demonstraram identificar com precisão origem cardíaca da dispneia.⁴⁸

Um estudo multicêntrico incluiu 117 pacientes com EM moderada ou grave (70% grave, 30% estenose moderada), demonstrou que os níveis plasmáticos de BNP ($p = 0,029$) e MR-proANP ($p = 0,027$) foram maiores em pacientes com EM grave em comparação com EM moderada, assim como, quando se comparou a hipertensão pulmonar.⁴⁸ **(Figura 20)**

Tanto o BNP quanto o MR-pró ANP, apresentaram poder discriminativo para identificar EM moderada e importante (com área sob a curva de 0,63 e 0,65). O BNP, porém não o MR pró-ANP, esteve associado a presença de FA.⁴⁸

A PSAP apresentou correlação modesta com o BNP ($\rho = 0,185$, $p = 0,044$) e a área sob a curva para discriminar entre PSAP ≤ 30 mmHg e PSAP > 30 mmHg ficou entre 0,60 e 0,64.⁴⁸

Figura 20- Níveis de biomarcadores plasmáticos de acordo com a gravidade da EM, hipertensão pulmonar e FA.



O painel A ilustra os níveis plasmáticos de BNP [pg / ml], MR-proANP [pmol / l] em pacientes com estenose moderada ou grave. O painel B mostra os níveis plasmáticos dos biomarcadores em pacientes com EM com e sem hipertensão pulmonar. O Painel C ilustra os níveis de biomarcadores na presença ou ausência de FA

Fonte: Badoz M, et al 2016 p. 3

1.8.1 CORRELAÇÃO DO ϵ COM BIOMARCADORES

A disfunção atrial, demonstrada pelo ϵ por meio da técnica de ST ECO 2D, foi correlacionada com marcadores biológicos como o NT pró-BNP e seus valores diretamente relacionados com a EM reumática.⁴⁹

Portanto, é necessário identificar os fatores que predisõem os pacientes

com EM ao desenvolvimento de FA, o que pode ajudar no manejo dos pacientes suscetíveis.

1.9 JUSTIFICATIVA PARA ESTE ESTUDO:

O ECO 2D, seja ele transtorácico ou transesofágico, é o exame que oferece maiores informações em um paciente portador de EM, principal manifestação da CR. Entre os dados prognósticos fornecidos por este exame destacam-se a área valvar, PSAP, presença de contraste espontâneo e trombo intracavitário, os quais irão determinar, conjuntamente com as manifestações clínicas, as indicações de intervenção, seja ela troca valvar ou VMP. Entretanto ainda são poucos os estudos envolvendo as novas modalidades ecocardiográficas para avaliação da repercussão da EM, seja da função atrial e do VD.

Há escassez de informações da função atrial esquerda e do VD por meio destas novas técnicas ecocardiográficas, com a gravidade da EM, sintomatologia e o NT pró-BNP.

Dessa forma, o presente estudo pode contribuir para que a avaliação da deformação miocárdica do AE e do VD pelo ST bidimensional, assim como, da fração de esvaziamento atrial e dos volumes do AE e VD pelo ECO 3D se tornem parâmetros importantes de avaliação nos pacientes com EM reumática.

2 OBJETIVOS

2.1 PRINCIPAL

- Correlacionar valores do *strain*, fração de ejeção 3D do AE e do VD com a gravidade da EM reumática e o NT-pró BNP.
- Avaliar o poder discriminativo do *strain*, fração de ejeção 3D do AE e do VD com a gravidade da EM reumática, GD médio transmitral, PSAP e NT-pro BNP.
- Avaliar o ponto de corte e os valores de especificidade e sensibilidade do ϵR , SGL do VD, FETAE, PSAP, GD médio transmitral e NT-pró BNP, para diferenciar entre EM importante ou não.

2.2 SECUNDÁRIO

- Definir o “*cutoff*” das variáveis ϵR , SGL do VD, FETAE, PSAP, GD médio transmitral e NT pró- BNP, para explicar a variável dependente AV.

3 MÉTODOS

O presente estudo apresenta um desenho transversal, observacional conduzido em um hospital terciário de cardiologia (IDPC).

O estudo possui a chancela do comitê de ética em pesquisa sob o número **CAAE**: 01822918.1.0000.5462.

3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Constituem os critérios de inclusão:

- Possuir acometimento mitral sugestivo de etiologia reumática
- Ritmo sinusal

Constituem os critérios de exclusão:

- Procedimento cardíaco cirúrgico ou percutâneo prévio
- Presença de marcapasso;
- Insuficiência valvar mitral maior do que discreta;
- Outra valvopatia associada de moderada a grave;
- Janela acústica inadequada para realização das medidas
- Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo com FEVE menor que 40%

3.2 SELEÇÃO DA AMOSTRA:

Os pacientes foram selecionados no Ambulatório de Valvopatias, Seção de Ecocardiograma, grupo II (triagem) e pelo pronto-socorro, de forma consecutiva. Durante o primeiro contato com os pacientes, era realizada uma entrevista médica e se necessário uma consulta no prontuário eletrônico (GEHSTOS) ou no prontuário físico locado no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) no IDPC para obter os

dados de exames complementares e comorbidades. Constatando-se algum dos critérios de exclusão, o paciente foi automaticamente não selecionado.

Ao preencher os critérios de inclusão e não possuir os critérios de exclusão, o paciente foi encaminhado para realizar o ECG para confirmar o ritmo sinusal, após o qual foi encaminhado para realizar ECO TT ou TE na Seção de Ecocardiografia do Instituto e posteriormente foi agendada a coleta de NT pró-BNP de acordo com a disponibilidade do serviço.

Para os pacientes que já haviam realizado o ECO TT ou TE e mesmo encontrasse gravado em mídia digital, foi realizada uma revisão do prontuário, ECG, do laudo do ECO. Em preenchendo os critérios de inclusão e exclusão os dados foram incorporados. Para esse grupo NT-pró BNP foi considerado se coletado em até 6 meses da realização do ECO, quando não houve mudança de classe funcional (CF) e de seu tratamento.

3.3 LABORATÓRIO

A coleta do NT-pro BNP foi realizada com intervalo de até seis (06) meses da realização do ecocardiograma, uma vez que a realização do mesmo foi condicionada com a disponibilidade de vagas extras para agendamento. Nos casos retrospectivos, em que foram utilizadas imagens ecocardiográficas previamente adquiridas, foram considerados, apenas os exames coletados com mesmo período de diferença para mais ou para menos. O método bioquímico utilizado na análise foi a quimioluminescência e o valor de normalidade segundo a referência fornecida pelo Laboratório foi de até 125 pg/mL se a idade for inferior a 75 anos e até 450 pg/mL se idade igual ou superior a 75 anos.

3.4 ECOCARDIOGRAMA

Os estudos ecocardiográficos transtorácicos e transesofágicos foram realizados por dois operadores experientes, nos equipamentos

Vivid E9 ou E95 (GE Healthcare, Horton, Noruega). Foram adquiridas imagens ecocardiográficas seguindo as recomendações das Sociedades Norte-Americana de Ecocardiografia e Europeia de Imagem Cardiovascular.²² A resolução temporal foi ajustada para a máxima possível, tendo em consideração a profundidade e ângulo de abertura para imagem do coração. Foram adquiridas imagens pertinentes para avaliação das valvas cardíacas, em especial da valva mitral segundo as recomendações internacionais. Para o cálculo da área valvar mitral foi realizado a planimetria bidimensional ao estudo transtorácico. A gravidade da EM foi determinada utilizando o ponto de corte de área valvar menor que 1,5cm² e maior que 1.5cm².

Em cada um dos exames, foi adquirida uma imagem de “full volume” do ventrículo esquerdo, pela janela apical com resolução temporal pelo menos acima de 20 quadros por segundo (QPS). Todas as imagens foram armazenadas na forma de clipe digital, com armazenamento em mídia apropriada para posterior análise em estação dedicada de trabalho, utilizando-se o software EchoPAC versão S.02 (GE Vingmed Ultrasound, Horton, Noruega). Para as medidas básicas, foram utilizadas as diretrizes disponíveis sobre o tema.

Além destas medidas, também foram obtidas medidas da deformação miocárdica do AE, e da parede livre do VD. Também, com as imagens tridimensionais, foram feitas medidas dos volumes ventriculares direitos, por meio de software dedicado, incluído no software de análise EchoPAC.

3.4.1 ANÁLISE DO STRAIN LONGITUDINAL DO ÁTRIO:

O estudo do *strain* do AE seguiu a sequência abaixo:

1. Marcação do evento sistólico (abertura e fechamento da valva aórtica) por meio do Doppler pulsátil do fluxo aórtico e marcação do evento diastólico pela marcação (abertura e fechamento da válvula mitral) pelo Doppler pulsátil do fluxo mitral.

2. Tracejado a borda do AE de forma manual.
3. O programa calcula automaticamente a deformação dos seis segmentos do miocárdio do AE.
4. Avaliado se os seis segmentos foram aprovados e tracejados de forma adequado. Se um número maior ou igual a dois segmentos fossem reprovados, repete-se novamente a etapa dois. Caso contrário a análise foi aprovada e o programa gera uma curva média do ϵ .
5. Obtém-se a curva média do ϵ os valores referentes à ϵ_R (pico positivo) e ϵ_{CT} (referente à onda P do ECG) que representam funções de AE de reservatório e de contração respectivamente. O ϵ de conduto é a diferença entre esses dois valores.
6. Esse procedimento é realizado no AE na janela apical de 4C.
7. As seguintes variáveis são calculadas por meio da média dos valores do ϵ nas janelas apicais de 4C: ϵ Global do AE reservatório (ϵ_R), ϵ global do AE conduto (ϵ_{CD}) ϵ global de AE contração (ϵ_{CT}).

3.4.2 VOLUME ATRIAL ESQUERDO PELO ECOCARDIOGRAMA TRIDIMENSIONAL

Para a análise e obtenção dos volumes de AE, seguiu-se a sequência abaixo:

1. Com um transdutor específico obtém-se a imagem piramidal tridimensional (full volume), de todo o AE, durante breve período de apneia.
2. Pela análise do corte apical devem-se selecionar dois quadros do ciclo cardíaco: um imediatamente antes da abertura da valva mitral e outro visualmente de menor volume.
3. Alinhar as linhas de referências com o maior eixo do AE.

4. Selecionar pontos na superfície endocárdica atrial, após a qual o próprio software irá delinear automaticamente os pontos de marcação.
5. A seguir avalia-se a necessidade de realizar os ajustes manuais.
6. A partir destes dois quadros em momentos diferentes do ciclo cardíaco o software constrói uma curva de variação volumétrica do AE ao longo do ciclo cardíaco.
7. No ponto mais alto desta curva obtém-se o volume máximo e para a avaliação funcional são obtidos o volume mínimo e o volume pré-contracção atrial (utilizando a onda P do eletrocardiograma como ponto de referência).

3.4.3 ANÁLISE DO *STRAIN* DE PAREDE LIVRE DO VENTRÍCULO DIREITO

Para a avaliação do *strain* de parede livre do VD, seguiu-se a sequência abaixo:

1. Marcação do evento sistólico (abertura e fechamento da valva pulmonar) por meio do Doppler pulsátil do fluxo pulmonar.
2. Uma região de interesse foi traçado, colocando pontos (marcadores acústicos) ao longo do endocárdio RV borda e ajustando a espessura do miocárdio em conformidade, o qual pode ser ajustado manualmente ao miocárdio do VD para garantir rastreamento adequado.
3. A parede livre do VD é automaticamente dividida em segmentos basais, médios e apicais. ϵ longitudinal global foi obtido pela média gerada do ϵ de cada segmento da parede livre de VD.
4. As medidas de ϵ do septo interventricular não são consideradas para análise.

3.4.4 FRAÇÃO DE EJEÇÃO DO VENTRÍCULO DIREITO PELO ECOCARDIOGRAMA TRIDIMENSIONAL

Para a avaliação da FEVD 3D, seguiu-se a sequência abaixo:

1. Com um transdutor específico obtém-se a imagem piramidal tridimensional (full volume), focada no VD, durante breve período de apneia.
2. Pela análise do bloco tridimensional realiza-se o alinhamento linhas de referências com plano longitudinal com a marcação abaixo da coaptação das cúspides da valva tricúspide com a porção apical do VD conforme indicado pelo software.
3. Selecionar pontos na superfície endocárdica do VD em eixo longitudinal e eixo curto, conforme o demonstrativo, após a qual o próprio software irá delinear automaticamente os pontos de marcação.
4. A seguir avalia-se a necessidade de realizar os ajustes manuais do durante o período diastólico e sistólico final.
5. A partir destes dois quadros em momentos diferentes do ciclo cardíaco o software constrói uma curva de variação volumétrica do VD ao longo do ciclo cardíaco e fornece automaticamente o valor da FEVD.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

3.5.1 PLANO DE ANÁLISE DOS DADOS

As variáveis categóricas serão expressas em porcentagem e as variáveis quantitativas em média e desvio padrão, como medidas de tendência central e de dispersão, respectivamente. Nos casos em que se observar distribuição com padrão assimétrico, ou caso haja ocorrência de valores destoantes (“outliers”) que possam influenciar as medidas de tendência central, utilizar-se-á a mediana e o intervalo interquartil. A comparação de grupos em relação à variáveis contínuas será realizada

pelo teste de Mann-Whitney quando envolver dois grupos ou o teste de Kruskal-Wallis quando envolver três ou mais grupos. A relação entre variáveis contínuas são verificadas através da correlação de Spearman. Para todos os testes utilizados, considerar-se-á significância estatística um valor de $p < 0,05$.

Foi utilizado o critério de Youden para a escolha do ponto de corte (cutoff) das variáveis ER, SGL do VD, FETAE, PSAP, GD médio transmitral e NT pró- BNP, para explicar a variável dependente AV.

3.5.2 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA:

Para o cálculo do tamanho amostral supomos que a correlação a ser detectada deve ser maior que 0,4 (correlação moderada) com nível de significância de 5% e poder do teste de 90% foi necessário um tamanho de 58 casos.

4 RESULTADOS

4.1 DESCRIÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES

Foram incluídos 61 pacientes cujas características se encontram na **Tabela 1-**.

A idade média foi de 45 anos (14 ± 71) sendo que 55 (91.6%) dos pacientes eram do sexo feminino. A maioria dos casos foi composto por pacientes graves com AV média de $1,1\text{cm}^2$ estimada pela técnica de planimetria ($0,4 - 3,1\text{cm}^2$) e o gradiente transmitral médio de 11mmHg ($2 - 28\text{mmHg}$), com aumento importante do volume do AE indexado de 54mL/m^2 ($28-131\text{mL/m}^2$) e com hipertensão pulmonar média de 44mmHg ($17 - 121$). Foi obtido o NT-pró BNP de 43 (70%) pacientes da amostra com mediana de 357pg/mL ($20 - 8050\text{pg/mL}$), conforme a **Tabela2**.

Em relação aos dados clínicos, a maioria dos pacientes apresentavam classe funcional NYHA I e II (78%), enquanto apenas 13 pacientes (21%) em classe funcional III/IV, 5 (8%) apresentavam FA paroxística e outros 5 (8%) já haviam apresentado evento tromboembólico prévio. Outros sintomas relatados pelos pacientes foram dor torácica (18%) e palpitações (30%). Em relação às medicações 57% faziam uso de beta-bloqueador, 19% de anticoagulação com Warfarina e apenas 25% estavam em uso de penicilina benzatina para prevenção secundária de FR. (**Tabela 1**)

Tabela 1- Características demográficas e clínicas dos participantes.

CARACTERÍSTICAS	N	%
Participantes, n	61	100
Sexo feminino, n	55	91.6
Idade, anos	45	14 -71
Fibrilação atrial paroxística, n	05	8.2
Evento embólica, n	05	8.2
FC I, NYHA	20	33.3
FC II, NYHA	27	45
FC III, NYHA	13	21.6
FC IV, NYHA	00	00
Dor torácica, n	11	18
Palpitações, n	18	30
Hipertensão arterial, n	29	47
Dislipidemia, n	21	34
Obesidade n	15	24,5
Diabetes mellitus, n	11	18
Tabagismo, n	13	21
Depressão e/ou Ansiedade, n	07	11.5
Beta- bloquedor, n	35	57
Diurético, n	21	34.5
Warfarin, n	12	19.6
Benzetacil®, n	15	25.5
Amiodarone, n	08	13.1
Ácido acetil salicílico, n	07	11.5

Tabela2 – Características da ecocardiográficas e do NT-pró BNP.

CARACTERISTICAS	MÉDIA / MEDIANA	N	%
Área valvar (cm ²)	1,1 (0,4 – 3.1)	61	100
Gradiente médio transmitral (mmHg)	11 (2 – 28)	61	100
PSAP (mmHg)	44 (17 -121)	55	91
Volume AE (mL/m ²)	54 (28-131)	61	100
Critérios de WILKINS	08 (4-12)	50	82,5
Constraste espontâneo (n)		7	17,5
NT-pró BNP (pg/mL)	357 (20 - 8050)	43	70

Os valores médios da função atrial esquerda avaliada pela técnica de ST bidimensional, foram ϵ_R 15% \pm 7.6, ϵ_{CD} 9% \pm 5 e ϵ_{CT} 6% \pm 4. Já a avaliação da função atrial esquerda pelo ECO 3D foi possível obter as médias da FATAE 31% \pm 12, FEPAE 18% \pm 9, FEAAE 15% \pm 13.

Em relação a avaliação funcional do VD pela técnica de ST bidimensional foi obtido o SGL de - 20% \pm 5 e a FEVD média pelo ECO 3D foi de 47% \pm 7.

A disposição dos resultados encontrados para avaliação da função do AE e VD pela técnica de ST bidimensional e ECO 3D encontra-se na **Tabela 3**.

Tabela 3- Características da avaliação da função do AE e do VD.

CARACTERISTICAS	N (%/Média)	DP	N / %
εR	15	± 7.6	59 (96%)
εCT	09	± 5	59 (96%)
εCD	16	± 4	59 (96%)
FETAE	31	± 12	56 (92%)
FEPAE	18	± 9	56 (92%)
FEAAE	15	± 13	56 (92%)
SGL VD	20	± 5	51 (83%)
FEVD	47	± 7	56 (92%)

4.2 CORRELAÇÃO DA AV MITRAL COM A FUNÇÃO DO AE E VD PELA TÉCNICA DE *SPECKLE TRACKING* BIDIMENSIONAL E ECO 3D

Foi observada correlação positiva forte entre o εR do AE, εCD, FETAE e a AV ($\rho = -0,735$; $p < 0,001$, $\rho = 0,642$; $p < 0,001$, $\rho = 0,661$; $p < 0,001$ respectivamente). Em relação ao εCT, SGL VD e FEVD foi observado correlação negativa moderada ($\rho = 0,592$; $p < 0,001$, $\rho = 0,425$ $p = 0,001$, $\rho = 0,447$; $p = 0,001$ respectivamente). A **Figura 21** demonstra os gráficos de dispersão da correlação entre a AV mitral com a função do AE e VD pela técnica de ST bidimensional e Eco 3D.

A relação entre as variáveis como GD transmitral, PSAP com a AV evidenciou correlação negativa forte ($\rho = -0,796$; $p < 0,001$, $\rho = -0,739$; $p < 0,001$ respectivamente). Já a correlação do NT pró-BNP evidenciou correlação negativa moderada com a AV ($\rho = -0,596$; $p < 0,001$). A **Figura 22** demonstra os gráficos de dispersão da correlação entre AV mitral, GD transmitral e o NT-pró BNP.

Figura 21 - Gráficos de dispersão da correlação entre a AV mitral com a função do AE e VD pela técnica de *speckle tracking* bidimensional e Eco 3D

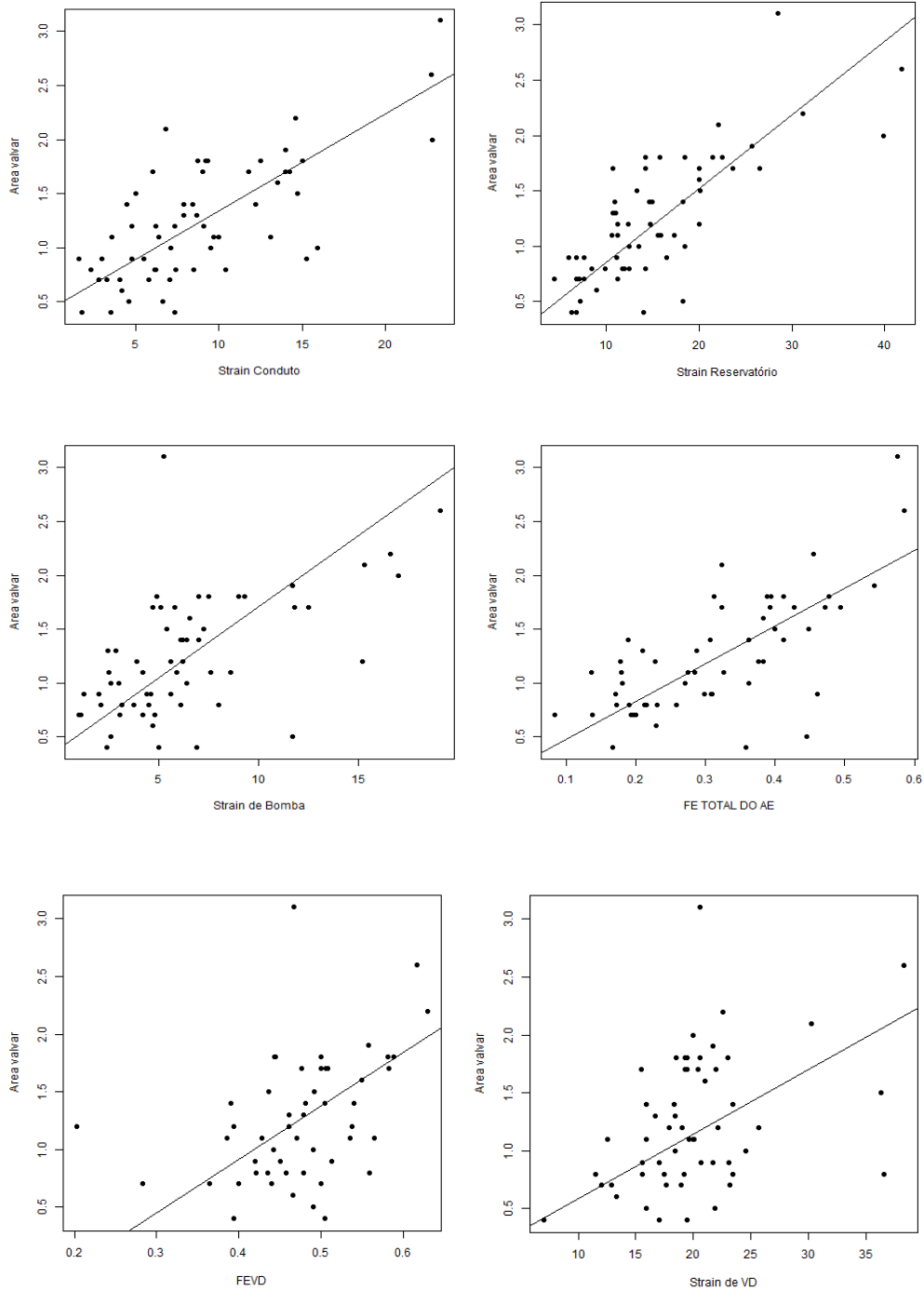
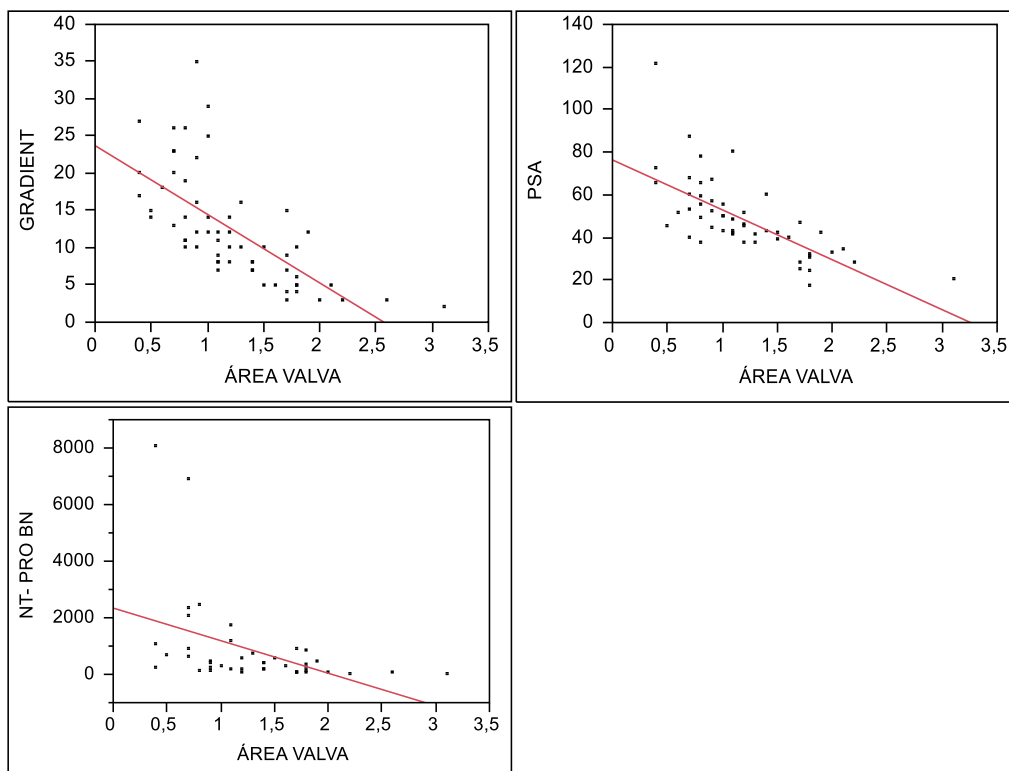


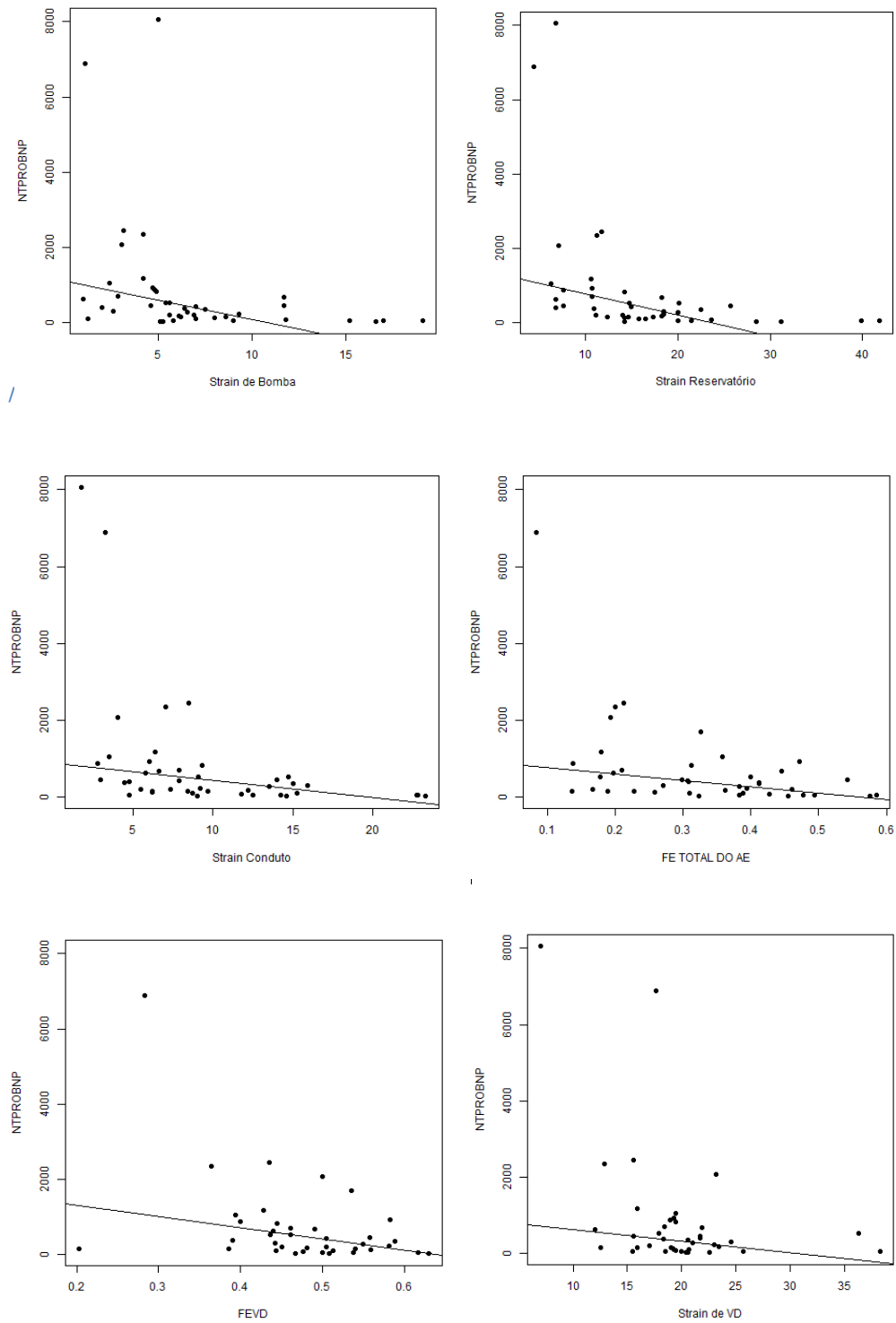
Figura 22 Gráficos de dispersão da correlação entre AV mitral, GD transmitral e o NT-pró BNP



4.3 RELAÇÃO DO NT-PRÓ BNP COM A FUNÇÃO DO AE E VD PELA TÉCNICA DE *SPECKLE TRACKING* BIDIMENSIONAL E ECO 3D

Foi observada correlação negativa forte entre o ε_R e ε_{CT} do AE e o NT-pró BNP ($\rho = -0,695$; $p < 0,001$ e $\rho = -0,620$; $p < 0,001$ respectivamente). Em relação ao ε_{CD} , FETAE e FEVD foi observado correlação negativa moderada ($\rho = -0,576$; $p < 0,001$, $\rho = -0,459$; $p = 0,003$ e $\rho = -0,413$; $p = 0,009$ respectivamente) e correlação negativa fraca em relação ao SGL VD ($\rho = -0,300$; $p = 0,057$). A **Figura 23** demonstra os gráficos de dispersão da correlação entre o NT-pró BNP e a função do AE e VD pela técnica de ST bidimensional e ECO 3D.

Figura 23 Gráficos de dispersão da correlação entre o NT-pró BNP e a função do AE e VD pela técnica de *speckle tracking* bidimensional e ECO 3D.

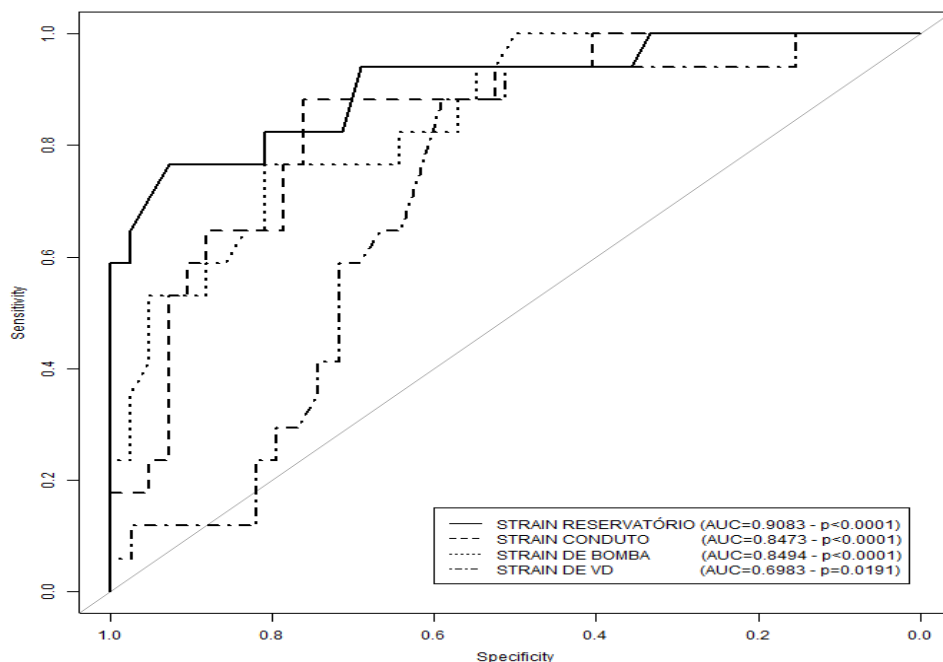


4.4 ACURÁCIA DAS MEDIDAS DE AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DO AE E DO VD PELA TÉCNICA DE *SPECKLE TRACKING* BIDIMENSIONAL E ECO 3D, EM DISCRIMINAR $AV < 1,5 \text{ CM}^2$:

A análise do ε_R , ε_{CD} e do ε_{CT} pela técnica de ST revelou alta acurácia para discriminar os pacientes com $AV < 1,5 \text{ cm}^2$ daquelas pacientes com $AV \geq 1,5 \text{ cm}^2$ com significância estatística (AUC= 0,90; $p < 0,001$, AUC= 0,84; $p < 0,001$ e AUC=0,84; $p < 0,001$, respectivamente). Quando foi utilizado o *strain* do VD não foi possível obter uma acurácia satisfatória para realizar essa discriminação (AUC= 0,69; $p= 0,019$), conforme demonstrado na **Figura 24**.

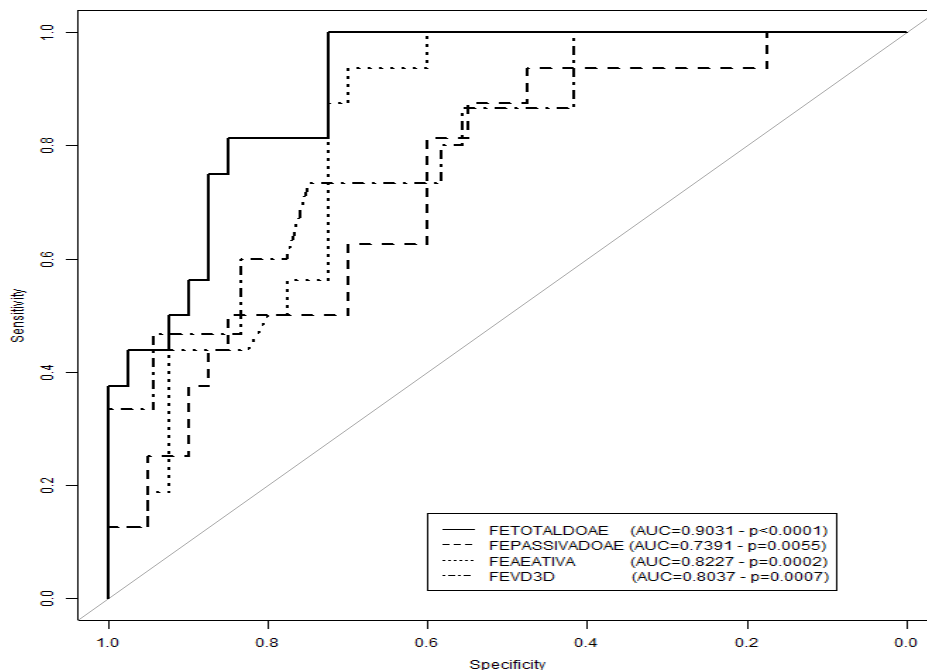
O ponto de corte do ε_R para explicar a AV foi de 18,4% com sensibilidade de 92,8% e especificidade de 76,4%. Já para o *strain* do VD foi de 19,2% com sensibilidade de 58,9% e especificidade de 88,2%.

Figura 24 Acurácia da avaliação da função AE e do VD por meio *strain* pela técnica de ST bidimensional em discriminar AV mitral $< 1,5 \text{ cm}^2$.



A análise da função atrial por meio da FETAE, FEAAE e a FEVD, obtidas pelas medidas de volumes do AE e do VD pelo ECO 3D, revelou alta acurácia para discriminar os pacientes com $AV < 1,5 \text{ cm}^2$ daquelas pacientes com $AV \geq 1,5 \text{ cm}^2$ com significância estatística (AUC= 0,90; $p < 0,001$ e AUC= 0,82; $p = 0,002$ respectivamente). Quando foi utilizado o FEPAE não foi possível obter uma acurácia satisfatória para realizar essa discriminação (AUC= 0,73; $p = 0,005$), conforme demonstrado na **Figura 25**. O ponto de corte da FETAE para explicar a AV foi de 31% com sensibilidade de 72% e especificidade de 100%.

Figura 25 - Acurácia da avaliação da função AE e do VD por meio do ECO 3D em discriminar AV mitral $< 1,5 \text{ cm}^2$.

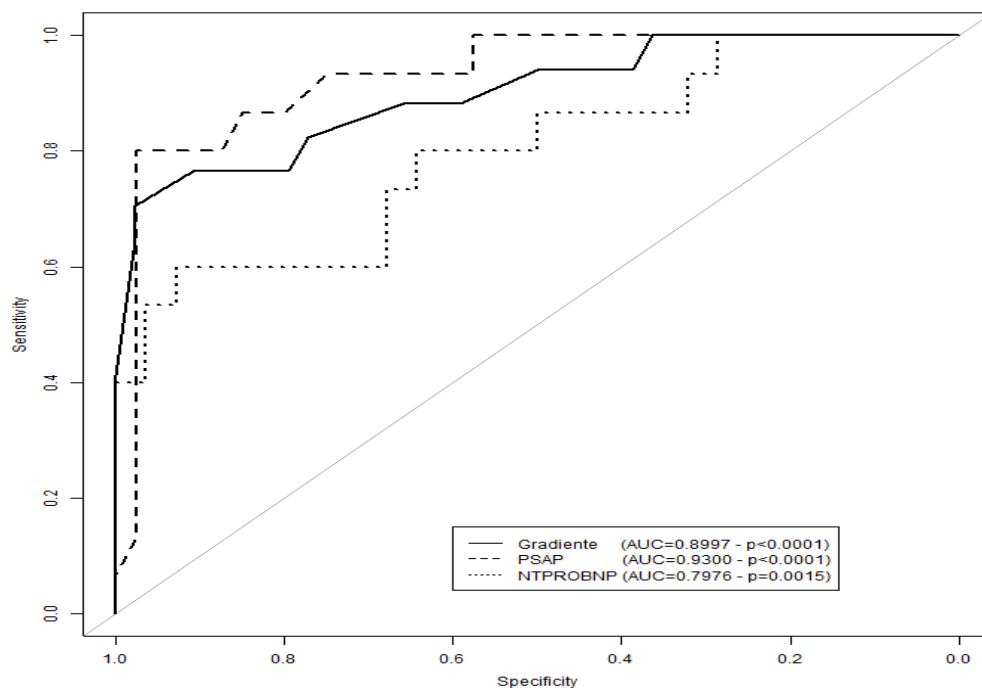


4.5 ACURÁCIA DO GRADIENTE DIASTÓLICO TRANSMITRAL, PSAP E DO NT-PRÓ BNP EM DISCRIMINAR AV < 1,5 CM²

Analisando as medidas consideradas adjuvantes e prognósticas na avaliação da avaliação da EM reumática como o GD transmitral e a PSAP além do NT-pró BNP também foram avaliadas quanto ao seu poder discriminativo em distinguir a AV mitral < 1,5 cm² daquelas pacientes com AV ≥ 1,5 cm², revelando alta acurácia das mesmas, com significância estatística (AUC= 0,89; p < 0,001 e AUC= 0,93; p< 0,001 e AUC= 0,78; p= 0,001 respectivamente), conforme demonstrado na **Figura 26**.

O ponto de corte do GD transmitral para explicar a AV foi de 6,5 mmHg com sensibilidade de 97,7% e especificidade de 70,5%. A PSAP apresentou como ponto de corte de 35,5 mmHg com sensibilidade de 97,5% e especificidade de 80% e o NT pró-BNP foi de 120 pg/mL com sensibilidade de 92,8% com especificidade de 60%.

Figura 26 – Acurácia do gradiente diastólico transmitral, PSAP e do NT-pró BNP em discriminar a AV < 1,5 cm².



Com a análise da regressão linear para explicar a AV mitral, foi evidenciado que o ER e o GD médio transmitral foram aquelas que se comportaram como variáveis independentes com significância estatística. Para cada porcentagem do aumento do ER observa-se aumento de 0,034 cm^2 na AV ($p < 0,001$) e para cada aumento de 01 mmHg no GD transmitral espera-se redução de 0,029 cm^2 na AV ($p = 0,001$). Já a PSAP e o *strain* de VD que também foram utilizadas no modelo de regressão linear não se demonstraram como variáveis independentes.

5 DISCUSSÃO

A análise da função do AE e do VD, seja pelo *strain*, seja pelo ECO 3D, apresentou correlação com a gravidade da EM quando comparada com a AV, GD transmitral e a PSAP. O NT-pró BNP apresentou correlação forte com a ϵ R, FETAE e o volume AE indexado e moderado com a AV e o GD transmitral, sugerindo que o mesmo seja mais relacionado com a repercussão da doença do que com a gravidade da doença em si. O SGL da parede livre do VD foi a única variável apresentou correlação fraca com o NT-pró BNP. Foi demonstrado ainda que dentre todas as medidas de *strain* pela técnica de ST e o ECO 3D, o ϵ R do AE e a FETAE foram aquelas mais acuradas para discriminar pacientes com EM importante dos não importantes, comparáveis às variáveis tradicionalmente utilizadas na avaliação destes pacientes. O ϵ R do AE inferior a 18% apresentou alta sensibilidade (92,8%) enquanto uma FETAE de inferior a 31% apresentou-se altamente específico (100%) para discriminar pacientes com $AV < 1,5\text{cm}^2$.

Função do AE:

Na EM, ocorre um aumento substancial da pressão do AE, resultando em um gradiente através da VM, a fim de preservar o débito sistêmico cardíaco e realizar o enchimento do VE. A sobrecarga crônica de pressão no AE, não apenas induz a dilatação, mas também hipertrofia miocárdica, perda de células miocárdicas e fibrose intersticial que levam à disfunção atrial. A função atrial esquerda deteriora-se antes que ocorra uma dilatação evidente.⁵⁰ O aumento da pressão do AE eleva passivamente as pressões das veias pulmonares e capilares pulmonares que causam sintomas de congestão pulmonar. A HP na EM não se deve apenas à pressão do AE e à resistência vascular pulmonar elevada, mas também da contribuição da complacência atrial que está intimamente relacionada à função atrial.

A função do AE é marcador prognóstico em diversas patologias.

^{51, 15, 16, 17} A redução do ϵ R do AE pode levar a uma redução na dinâmica

do fluxo de AE, estagnação do sangue e desencadear a FA e formação de trombos mesmo em pacientes em ritmos sinusal.⁵² Em relação à EM reumática a avaliação da função do AE por meio do ER demonstrou que mesmo em pacientes assintomáticos, foi capaz de prever FA no seguimento de 4 anos.²¹ Além de preditor de FA em pacientes com EM reumática, o ER é ainda capaz de prever eventos (sintomas, hospitalização, FA, eventos tromboembólicos, cirurgia valvar ou VMP).²⁰ Em concordância com estudos anteriores, o ER demonstrou-se uma medida acurada para distinguir pacientes com EM grave de não grave como correlacionou-se com as demais medidas de avaliação da gravidade, como GD transmitral, PSAP, mas também com o NT –pró BNP. Neste estudo foi o método que mais se associou com a gravidade da EM reumática e demonstrou-se como variável independente para explicar a $AV < 1,5 \text{ cm}^2$.

O ER tem o potencial de ser incorporado na avaliação de pacientes com EM reumática, por se tratar de uma medida de fácil aquisição, baixa variabilidade interobservador e com alta acurácia. E ainda, pode ajudar a discriminar a gravidade especialmente em cenários em que a definição da área valvar pode ser desafiadora, como em calcificação intesa, em que a planimetria pode não ser precisa, jatos de regurgitação aórtico em direção a cúspide anterior que dificulte delimitar o GD transmitral e ritmos taquicardicos em que o GD transmitral pode se elevar.

Pelo ECO 3D a FETAE apresenta-se com uma medida altamente acurada da análise da função atrial, assim como o ER. Os valores menores ou iguais à 31% foram altamente específico para distinguir entre pacientes com EM importante de não importante.

Ainda são poucos os estudos que utilizaram essa metodologia no cenário de EM, bem como, ainda não se tem estabelecido de valores de normalidade. Outro ponto é a falta de softwares que permitam o cálculo automático, conseqüentemente dispendendo tempo para obtenção da

mesma. Portanto assim como o ER, a FETAE que avalia a função do AE tem o potencial de ser mais uma variável metodológica que poderia ser incorporada na avaliação da EM reumática.

Função do VD:

A disfunção subclínica do VD ocorre nos estágios iniciais da EM e pode ser detectada pela quantificação do SGL da parede livre do VD, mostrando estar alterada mesmo nos pacientes assintomáticos.⁵³ A quantificação da disfunção do VD, antes que ocorra uma dilatação significativa, tem implicações potenciais para o manejo do paciente, pois reflete a carga hemodinâmica e afeta o prognóstico dos pacientes com EM reumática.

Observamos que o SLG do VD se correlacionou com a AV mitral e não apresentou boa correlação com o NT-pró BNP. Não foi acurado para discriminar pacientes com EM grave provavelmente por se tratar de uma amostra de pacientes predominantemente graves e com poucos pacientes com EM discreta. Ao contrário a avaliação da função do VD pelo ECO 3D por meio da FEVD apresentou correlação com a AV o NT-pró BNP e foi acurado para discriminar a AV, levantando a hipótese de que essa possa ser uma boa técnica para avaliação precoce de disfunção do VD nos pacientes com EM reumática.

O *strain* obtido pela técnica de *speckle tracking* e o ECO 3D vem se tornando uma ferramenta cada vez mais próxima e familiar dos ecocardiografistas e dos cardiologistas clínicos, por estar cada vez difundida e com softwares padronizados disponíveis nos diversos aparelhos ecocardiográficos. Diante de situações como calcificação, taquicardia, arritmia e status volêmico do paciente, que podem apresentar-se com dificuldade em determinar a AV mitral e inclusive o GD transmitral, a avaliação da função atrial tanto pelo ER quanto pela FETAE podem ajudar a suplantar essas situações e fornecer mais evidências da real gravidade da EM reumática.

6 LIMITAÇÕES

O estudo possui a limitação de ter sido conduzido em um único centro terciário em que o perfil da amostra foi composto em grande parte por pacientes graves. Não incluiu pacientes com FA ou que tenham realizado VMP previamente, o que inviabiliza extrapolar os resultados para esse grupo de pacientes.

Apenas 43 pacientes tiveram o NT- pró BNP considerado na análise, o que diminuiu o poder estatístico das demais análises que foram comparadas a este biomarcador.

7 CONCLUSÃO

Este estudo vem a corroborar para que as variáveis obtidas pela, já consagradas, técnicas avançadas como *strain* e o ECO 3D, sejam incorporadas e validadas no estudo ecocardiográfico dos pacientes com EM reumática.

O ϵ R, FETAE e a FEVD 3D se correlacionam com a gravidade da EM, assim como os valores de NT-pró BNP elevados. O SGL do VD se correlacionou com a gravidade, porém não com os valores de NT-pró BNP. Os valores de ϵ R do AE $\leq 18\%$ e FETAE $\leq 31\%$ foram acurados para discriminar entre pacientes com AV $< 1,5\text{cm}^2$. Destaca-se que apenas o ϵ R se mostrou como variável independente para discriminar pacientes com AV $< 1,5\text{cm}^2$.

São necessários novos estudos multicêntricos longitudinais ou mesmo metanálises, para que os valores das medidas de função do AE e do VD, obtidas por meio deste estudo, possam ser validas e, portanto possam ser incorporadas na prática clínica, no âmbito da avaliação dos pacientes portadores de EM reumática.

8 REFERÊNCIAS

- ¹ Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. **Lancet**. 2012; 379(9819):953-64
- ² Wyber, R, Zühlke, L and Carapetis J. The case for global investment in rheumatic heart-disease control. **Bull World Health Organ** 2014;92:768–770
- ³ Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **Lancet**. 2012;380:2163-96
- ⁴ Zühlke L, Steer A. Estimates of the global burden of rheumatic heart disease. **Glob Heart**. 2013;8:189-95
- ⁵ Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIO et al. Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias: Abordagem das Lesões Anatomicamente Importantes. **Arq. Bras. Cardiol**. vol.109 no.6 supl.2 São Paulo 2017.
- ⁶ Bland EF, Jones TD. Rheumatic fever and rheumatic heart disease; a twenty year report on 1000 patients followed since childhood. **Circulation**.1951; 4(6): 836-43. PubMed PMID: 14879491.
- ⁷ Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. **The Lancet infectious diseases**. 2005; 5(11):685-94. PubMed PMID : 16253886.
- ⁸ Sonia Jain, MBBS, Sunil V. Mankad, MD et al. Echocardiographic Assessment of Mitral Stenosis Echocardiographic Features of Rheumatic Mitral Stenosis. **Cardiol Clin** 2013; (31): 177–91.
- ⁹ Gordon, SP et al. Two-dimensional and doppler echocardiographic of the natural history of mitral valve narrowing in patients with rheumatic mitral stenosis: implications for follow-up. **J Am Coll Cardiol**, 1992; 19 (5): p. 968-73.
- ¹⁰ Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, 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. **J Am Coll Cardiol**. 2017 Jul 11;70(2):252-289
- ¹¹ Tarasoutchi F, Montera M.W, Ramos AIO, Sampaio RO et al. Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias: Abordagem das Lesões Anatomicamente Importantes. **Arq Bras Cardiol** 2017; 109(6Supl.2):1-34
- ¹² Hindricks G, Katus HA, Knuuti J, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the

European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). **European Heart Journal** 2017; 38, 2739–91.

¹³ Ozaydin M, Turker Y, Varol E et al. Factors associated with the development of atrial fibrillation in patients with rheumatic mitral stenosis. **Int J Cardiovasc Imaging** 2010; (26):547–552.

¹⁴ Rosca, M., Lancellotti, P., Popescu, B. A., et al. *Left atrial function: pathophysiology, echocardiographic assessment, and clinical applications.* **Heart**, 2011; 97(23): 1982–89.

¹⁵ To AC, Flamm SD, Marwick TH, Klein AL. Clinical utility of multimodality LA imaging: assessment of size, function, and structure. **JACC Cardiovasc Imaging** 2011; 4: 788-98.

¹⁶ Vieira MJ, Teixeira R, Gonçalves L at al. Left Atrial Mechanics: Echocardiographic Assessment and Clinical Implications. **Journal of the American Society of Echocardiography**. 2014

¹⁷ Hoit BD. Left atrial size and function: role in prognosis. **J Am Coll Cardiol**. 2014 Feb 18;63(6):493-505.

¹⁸ Pathan F, D'Elia N, Nolan MT et al. Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis, Send to **J Am Soc Echocardiogr**. 2017 Jan;30(1):59-70.

¹⁹ Pourafkari L, Ghaffari S, Bancroft GR et al. Factors associated with atrial fibrillation in rheumatic mitral stenosis. **Asian cardiovascular & thoracic annals**. (2014) 0:1–7

²⁰ P. Caso, R. Ancona, G. Di Salvo et at. Atrial reservoir function by strain rate imaging in asymptomatic mitral stenosis: prognostic value at 3 year follow-up. **European Journal of Echocardiography** 10, (2009): 753–759.

²¹ Ancona R, Pinto SC, Caso P, et al. Two-dimensional atrial systolic strain imaging predicts atrial fibrillation at 4-year follow-up in asymptomatic rheumatic mitral stenosis. **J Am Soc Echocardiogr** 2013;26:270–7.

²² Lang, RM, et al. EAE-ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr**, jan 2012; 25(1): 3-46

²³ Chu JW, Levine RA, Chua S. Assessing mitral valve area and orifice geometry in calcific mitral stenosis: a new solution by real-time three-dimensional echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr**. 2008; 21 (9): 1006-9

-
- ²⁴ Schlosshan, D, Aggarwal, G, Mathur, G, et al. *Real-Time 3D Transesophageal Echocardiography for the Evaluation of Rheumatic Mitral Stenosis*. **JACC: Cardiovascular Imaging**. 2011; 4(6): 580–88.
- ²⁵ Triposkiadis F. et al. Left atrial mechanical function in the healthy elderly: new insights from a combined assessment of changes in atrial volume and transmitral flow velocity. **J Am Soc Echocardiogr**. dec 1995; 8 (6): 801-9.
- ²⁶ Khankirawatana, B., Khankirawatana, S., Lof, J., and Porter, T. R. Left atrial volume determination by three-dimensional echocardiography reconstruction: Validation and application of a simplified technique. **Journal of the American Society of Echocardiography**, 2002; 15(10): 1051–56.
- ²⁷ Thomas, L. et al. Compensatory changes in atrial volumes with normal aging: is atrial enlargement inevitable? **J Am Coll Cardiol**. Nov 2002; 40 (9): 1630-5.
- ²⁸ Mancuso, FJN, Oliveira WA, Campos Filho O. Avaliação ecocardiográfica avançada do átrio esquerdo. In Hotta VT. **Técnicas avançadas em ecocardiografia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. P. 9-15.
- ²⁹ Abhayaratna, W. P. et al. Left atrial reservoir function as a potent marker for first atrial fibrillation or flutter in persons > or = 65 years of age. **Am J Cardiol**, 2008; 101(11): p. 1626-9.
- ³⁰ Oliveira WA, Grau CRP. Avaliação ecocardiográfica avançada do ventrículo direito. In Hotta VT. **Técnicas avançadas em ecocardiografia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. P. 17-27.
- ³¹ Ho SY, Nihoyannopoulos P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. **Heart**. 2006; (1): 2-13.
- ³² Lang RM, Badano LC, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **J Am Soc Echocardiogr** 2015;(28): 1-39.
- ³³ Surkova E et al. The use of multimodality cardiovascular imaging to assess right ventricular size and function. **International Journal of Cardiology**. 2016; (214): 54–69.
- ³⁴ Kumar V, Jose VJ, Pati PK, et al. Assessment of right ventricular strain and strain rate in patients with severe mitral stenosis before and after balloon mitral valvuloplasty. **Indian Heart J** 2014;66(2):176–82
- ³⁵ Tanboga IH, Kurt M, Bilen E, Aksakal E, Kaya A, Isik T, et al. Assessment of right ventricular mechanics in patients with mitral stenosis by two-dimensional deformation imaging. **Echocardiography**. 2012;29:956–61.

-
- ³⁶ Lu, et al. Right Ventricular Global Longitudinal Strain Is na Independent Predictor of Right Ventricular Function: A Multimodality Study of Cardiac Magnetic Resonance Imaging, Real Time Three-Dimensional Echocardiography and Speckle Tracking Echocardiography. **Echocardiography** 2015; (32): 966–74.
- ³⁷ Shukla M, Park J-H, Thomas JD, et al. Prognostic Value of Right Ventricular Strain Using Speckle-Tracking Echocardiography in Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis, **Canadian Journal of Cardiology** (2018), doi: 10.1016/j.cjca.2018.04.016.
- ³⁸ Fine NM, Libo Chen L, Bastiansen PM, et al. Outcome Prediction by Quantitative Right Ventricular Function Assessment in 575 Subjects Evaluated for Pulmonary Hypertension. **Circ Cardiovasc Imaging**. 2013; (6): 711-21.
- ³⁹ Tamborini G, Brusoni D, Torres Molina JE, et al. Feasibility of a new generation three-dimensional echocardiography for right ventricular volumetric and functional measurements. **Am J Cardiol** 2008;102:499-505.
- ⁴⁰ Di Bello V, Conte L, Delle Donne MG, et al. Advantages of real time three-dimensional echocardiography in the assessment of right ventricular volumes and function in patients with pulmonary hypertension compared with conventional two-dimensional echocardiography. **Echocardiography** 2013; 30:820-8.
- ⁴¹ Leibundgut G, Rohner A, Grize L, et al. Dynamic assessment of right ventricular volumes and function by real-time three-dimensional echocardiography: a comparison study with magnetic resonance imaging in 100 adult patients. **J Am Soc Echocardiogr** 2010;23:116-26.
- ⁴² Yang H, Davidson WR Jr, Chambers CE, et al. Preoperative pulmonary hypertension is associated with postoperative left ventricular dysfunction in chronic organic mitral regurgitation: an echocardiographic and hemodynamic study. **J Am Soc Echocardiogr** 2006;19:1051–5.
- ⁴³ Fawzy ME, Osman A, Nambiar V, et al. Immediate and long-term results of mitral balloon valvuloplasty in patients with severe pulmonary hypertension. **J Heart Valve Dis** 2008;17(5):485–91.
- ⁴⁴ Fawzy ME, Hassan W, Stefadouros M, et al. 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(6):942–7
- ⁴⁵ Yang B, DeBenedictus C, Watt T, et al. The impact of concomitant pulmonary hypertension on early and late outcomes following surgery for mitral stenosis. **J Thorac Cardiovasc Surg** 2016;152(2): 394–400
- ⁴⁶ Parvathy UT, Rajan R, Faybushevich AG. Reversal of abnormal cardiac parameters following mitral valve replacement for severe mitral stenosis in

relation to pulmonary artery pressure: a retrospective study of noninvasive parameters - Early and late pattern. **Interv Med Appl Sci** 2016;8(2):49–59.

⁴⁷ Hye Sun Seo Heon Lee. Assessment of Right Ventricular Function in Pulmonary Hypertension with Multimodality Imaging. **J Cardiovasc Imaging**. 2018; 26(4): 189-200.

⁴⁸ Badoz M, Arrigo M, BI et al Role of cardiovascular biomarkers for the assessment of mitral stenosis and its complications. **Eur J Intern Med** (2016) 58-62

⁴⁹ Khare, Rashi, Dwivedi SK et al. “NT-ProBNP as a Potential Marker of Left Atrial Dysfunction in Rheumatic Mitral Stenosis: Correlation with Left Atrial Function after PBMV.” *The Journal of heart valve disease* 25 5 (2016): 613-618.

⁵⁰ Santos AB, Kraigher-Krainer E, Gupta DK, Claggett B, Zile MR, Pieske B, et al. PARAMOUNT Investigators. Impaired left atrial function in heart failure with preserved ejection fraction. **Eur J Heart Fail** 2014; 16: 1096-103.

⁵¹ Blume GG, McLeod CJ, Barnes ME et al. Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2011;12:421-30.

⁵² Leong DP, Joyce E, Debonnaire P, Katsanos S, Holman ER, Schaliij MJ, et al. Left Atrial Dysfunction in the Pathogenesis of Cryptogenic Stroke: Novel Insights from Speckle-Tracking Echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr** 2017; 30: 71-9

⁵³ Tanboga IH, Kurt M, Bilen E, Aksakal E, Kaya A, Isik T, et al. Assessment of right ventricular mechanics in patients with mitral stenosis by two-dimensional deformation imaging. **Echocardiography** 2012; 29: 956-61.