



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

RITA AFONSO FONSECA

Regurgitação mitral reumática em doentes pediátricos

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOLOGIA PEDIÁTRICA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DRA. PATRÍCIA VAZ SILVA

PROF. DOUTORA BÁRBARA CECÍLIA BESSA DOS SANTOS OLIVEIROS PAIVA

ABRIL/2020

Regurgitação mitral reumática em doentes pediátricos

Rheumatic mitral valve regurgitation in children

Artigo Científico Original

Trabalho final do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, com vista à atribuição do grau de Mestre em Medicina

Autores: Rita Afonso Fonseca¹, Patrícia Vaz Silva^{1,2}, Bárbara Cecília Bessa Dos Santos Oliveiros Paiva^{1,3}

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
2. Serviço de Cardiologia Pediátrica, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra
3. Laboratório de Bioestatística e Informática Médica, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

Rita Afonso Fonseca
raffonsecafe@gmail.com

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS.....	4
LISTA DE ABREVIATURAS	5
LISTA DE TABELAS.....	6
LISTA DE FIGURAS.....	7
RESUMO.....	8
ABSTRACT	9
INTRODUÇÃO.....	10
MÉTODOS	12
RESULTADOS	15
DISCUSSÃO	23
CONCLUSÃO.....	27
REFERÊNCIAS	29
ANEXOS.....	31

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Dra. Patrícia Vaz Silva e à Professora Doutora Bárbara Oliveiros Paiva pela orientação, apoio e disponibilidade ao longo da realização deste trabalho.

Agradeço ao Serviço de Cardiologia Pediátrica do Hospital Pediátrico de Coimbra pela oportunidade de realizar este trabalho.

Agradeço à Professora Margarida Marques pela ajuda e disponibilidade.

Agradeço aos meus pais, irmão e avós por me fazerem acreditar em mim própria, por me darem ânimo nos momentos mais difíceis e por me inspirarem a ser uma melhor estudante e futura profissional de saúde.

Agradeço aos meus amigos e ao Diogo por todo o apoio dado ao longo destes 6 anos e ainda mais nos últimos meses.

LISTA DE ABREVIATURAS

AE – Aurícula esquerda

CHUC – Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

FEC – Fração de encurtamento do ventrículo esquerdo

FEj – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

HTP – Hipertensão pulmonar

IECA – Inibidor da enzima conversora da angiotensina

OMS – Organização Mundial de Saúde

PALOP – Países africanos de língua oficial portuguesa

PSAP - Pressão sistólica estimada na artéria pulmonar

PAPm – Pressão média estimada na artéria pulmonar

SCCT – Serviço de Cirurgia Cardiorácica

SCP – Serviço de Cardiologia Pediátrica

SEC – Sociedade Europeia de Cardiologia

TAPSE - *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*

VD – Ventrículo direito

VE – Ventrículo esquerdo

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Caracterização da amostra estudada.....	15
Tabela 2: Classificação de Ross no Pré e pós-operatório.....	15
Tabela 3: Medicação Pré e pós-operatória	16
Tabela 4: Grau de regurgitação mitral no Pré e pós-operatório.....	17
Tabela 5: Patologias Valvulares concomitantes	17
Tabela 6: Variáveis ecocardiográficas quantitativas no Pré o pós-operatório.....	19
Tabela 7: Preditores de Sucesso	21

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Número de doentes que cumpre cada critério de sucesso (critério 1 - melhoria sintomática; critério 2 - redução da área/diâmetro da AE em mais de 20%; critério 3 - redução da dilatação do VE em mais de 20%; critério 4 - redução da gravidade da regurgitação para grau I-II; critério 5 - ausência de estenose mitral moderada a grave residual; critério 6 - melhoria da HTP)..... 20

RESUMO

Introdução: A febre reumática é causada por uma infeção por estreptococos do grupo A, com potencial atingimento cardíaco e dano valvular. Apesar de pouco prevalente em países desenvolvidos, esta patologia continua a ter um peso significativo em certas áreas do mundo. O Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra recebe crianças dos países africanos de língua oficial portuguesa com doença valvular de causa reumática. Nos casos de regurgitação mitral, a reparação valvular, ainda que complexa e com piores resultados em idade pediátrica, é a intervenção de escolha. O objetivo do estudo foi determinar o resultado das intervenções realizadas e procurar identificar preditores de sucesso.

Métodos: Estudo observacional retrospectivo realizado em doentes com regurgitação mitral de etiologia reumática, com base em informação epidemiológica e dados de pré e pós-operatório de sintomatologia, medicação e avaliação ecocardiográfica. Foram definidos 6 critérios de sucesso com base na redução das dimensões das cavidades cardíacas esquerdas, presença de lesões residuais (regurgitação ou estenose mitral) ou de hipertensão pulmonar no pós-operatório e sintomatologia após a intervenção.

Resultados: Foram estudados 30 doentes com uma média de idades de $12,53 \pm 3,09$ anos. Cerca de 57% tinham atingimento reumático de outras válvulas, 30% tinham doença mitral mista e 60% apresentavam hipertensão pulmonar pré-operatória. Após a intervenção, 25 dos 30 doentes cumpriram pelo menos 3 dos 6 critérios de sucesso. Observou-se uma redução significativa das dimensões das cavidades cardíacas esquerdas, melhoria da gravidade da regurgitação mitral (67% dos doentes ficaram com regurgitação residual ligeira a moderada) e o gradiente transvalvular médio reduziu de 8 mmHg para 5 mmHg. Apenas um doente manteve hipertensão pulmonar e 90% apresentaram melhoria sintomática. O *Z-score* do ventrículo esquerdo no pré-operatório mostrou uma relação estatisticamente significativa com o sucesso (*Z-score* mais elevado e insucesso). A mortalidade precoce foi de 0% e a reoperação precoce de 3%.

Discussão e conclusão: As intervenções realizadas tiveram, na sua grande maioria, sucesso, com grande parte dos doentes a apresentar melhoria sintomática e dos parâmetros ecocardiográficos estudados. Os resultados encontrados são concordantes com os de estudos anteriores. Estes resultados reforçam a importância do trabalho realizado e da sua continuação.

PALAVRAS CHAVE: regurgitação mitral, idade pediátrica, doença reumática, reparação valvular.

ABSTRACT

Introduction: Rheumatic fever is caused by a group A streptococcal infection, that may course with heart valve damage. Even though this is a rare disease in developed countries, it still has a big impact in other areas of the world. *Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra* receives children from African countries of official Portuguese language with rheumatic valvular disease. Although complex and with worst results in children, valvular repair has shown to be the best approach in mitral valve regurgitation. The goal of this study is to determine the success of the interventions performed and to identify possible variables that may be used as predictors of that success.

Methods: Retrospective observational study, performed in patients with rheumatic mitral valve regurgitation, accomplished with epidemiological information and data from before and after the interventions regarding symptoms, medication and echocardiographic evaluation. Six success criteria were defined based on the reduction of the dimensions of the left heart chambers, presence of residual lesions (mitral regurgitation or stenosis) or pulmonary hypertension post-surgery and symptoms after the interventions.

Results: Thirty patients were studied with an average age of $12.53 \pm 3,09$ years. Approximately 57% had coexisting involvement of other valves and 30% with mixed mitral lesions. 60% had pulmonary hypertension before the surgery. After the intervention, 25 of the 30 patients met 3 of the 6 criteria of success. There was a significative reduction of the dimensions of the left cardiac chambers, improvement of the severity of mitral regurgitation (67% of patients had mild to moderate residual regurgitation) and the medium transvalvular gradient reduced from 8 mmHg to 5 mmHg. Only 1 patient maintained pulmonary hypertension and 90% had symptomatic improvement. The left ventricle Z-score before the intervention showed a statistically significant correlation with the success (higher Z-score and worst outcome). Early mortality was 0% and early reoperation was 3%.

Discussion and Conclusion: The interventions were almost all successful, with most patients presenting with improvement of their symptoms and of the echocardiographic parameters that were studied. The results are in line with those from previous studies. These results reinforce the value of the work done and of its continuation.

KEY WORDS: mitral regurgitation, paediatric, rheumatic disease, valve repair.

INTRODUÇÃO

A febre reumática é uma complicação aguda causada por uma infecção, na maioria dos casos faríngea, por estreptococos do grupo A¹. Esta pode condicionar, em indivíduos suscetíveis, uma reação imunológica anormal que afeta as articulações, o coração, a pele e o cérebro, com metade dos doentes a apresentar inflamação do tecido cardíaco, especialmente do endocárdio valvular^{1,2,3}. Se não tratada, pode levar a espessamento, fusão e retração valvular ou a destruição dos folhetos ou cúspides, provocando estenose e/ou regurgitação². A válvula mitral é a mais afetada, sendo a regurgitação mitral a lesão mais comum em doentes com doença cardíaca reumática^{2,4,5}. Na ausência de intervenção, o curso natural da doença valvular grave leva a insuficiência cardíaca congestiva e à morte do doente².

A prevalência de febre reumática está a diminuir a nível global, sendo quase nula em países ditos desenvolvidos, como é o caso de Portugal^{3,6,7}. No entanto, esta continua a ter um peso importante em muitas áreas do mundo, como o sudoeste asiático, África e ilhas do Pacífico^{1,3,7,8}. A doença cardíaca de causa reumática é considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma patologia negligenciada, uma problemática ainda maior por afetar populações com maior nível de pobreza e pior acesso a cuidados de saúde^{3,4}. Estudos realizados nos últimos anos apontam para que mais de 33 milhões de pessoas no mundo sofram de doença cardíaca de causa reumática e que esta seja responsável por cerca de 300 000 mortes por ano^{1,3,6}. Esta situação torna-se ainda mais preocupante pela alta percentagem de doentes afetados de idade pediátrica, já que esta doença tem um pico de incidência na infância e adolescência, maioritariamente entre os 5 e 15 anos de idade^{1,2}, com incidência crescente com o aumento da idade, dentro deste grupo⁴. Na realidade, a doença cardíaca de causa reumática tem uma morbilidade e mortalidade elevadas^{4,9} representando a maior causa cardiovascular de redução da esperança média de vida na faixa etária dos 10 aos 14 anos e a segunda maior dos 5 aos 9 anos⁴.

Há vários anos que o Serviço de Cardiologia Pediátrica (SCP) do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC) recebe crianças dos países africanos de língua oficial portuguesa (PALOP), países com alta incidência de febre reumática, proporcionando tratamento médico e cirúrgico que de outra forma não teriam acesso.

Relativamente à abordagem cirúrgica desta patologia, existem duas opções principais: reparação ou substituição valvular. Vários estudos mostram que a reparação valvular é superior à substituição, com menor mortalidade precoce, melhores taxas de sobrevivência, menos eventos adversos pós-operatórios e com uma taxa aceitável de

reoperação^{8,10}. Mesmo em crianças, que apresentam piores resultados em termos de reoperação e falência valvular, a reparação continua a ser a melhor opção^{8,10,11}. No entanto, a reparação de regurgitação mitral de causa reumática é uma intervenção complexa, dependente de cirurgiões experientes^{10,12,13}. Desta forma, é importante perceber qual a qualidade dos procedimentos realizados e qual o seu impacto na patologia e estado de saúde destes doentes. Assim, foi realizado um estudo retrospectivo em doentes pediátricos com regurgitação mitral de causa reumática provenientes dos PALOP e tratados no CHUC nos últimos 10 anos. O objetivo do estudo foi avaliar o sucesso da intervenção cirúrgica realizada através de análise comparativa da sintomatologia, dados pré e pós-operatórios, necessidade de medicação e dados ecocardiográficos. Esta análise teve ainda como objetivo secundário identificar fatores preditores do sucesso ou insucesso das mesmas.

MÉTODOS

Desenho do estudo e critérios de seleção dos doentes

Estudo observacional retrospectivo realizado com recurso a uma amostra constituída por doentes pediátricos provenientes dos PALOP, com regurgitação mitral de causa reumática e tratados no SCP e no Serviço de Cirurgia Cardiorácica (SCCT) do CHUC nos últimos 10 anos. Foram apenas incluídos doentes que tenham sido submetidos a reparação cirúrgica e que tenham registo de avaliação completa no pré e pós-operatório. Os doentes submetidos a substituição valvular foram excluídos. Doentes com outras patologias valvulares concomitantes de origem reumática não foram excluídos.

O estudo foi avaliado e aprovado pela comissão de ética dos CHUC (anexo I).

Ambas as observações, antes e após a intervenção, foram realizadas na consulta de cardiologia pediátrica, pelo mesmo médico assistente, salvo em situações excecionais. Nestas foi feita avaliação completa do estado clínico dos doentes e realizado um ecocardiograma transtorácico. A recolha de informação foi semelhante em todos os doentes, com a avaliação pré-operatória efetuada na consulta de admissão no SCP do CHUC e a avaliação pós-operatória realizada, em média, um a dois meses após o procedimento.

Caracterização da amostra

Para caracterização da amostra, foi recolhida informação demográfica (idade, género, peso, altura e país de origem); sintomatologia acompanhante, gravidade da doença valvular mitral e patologias valvulares concomitantes.

Variáveis clínicas e medicação

A regurgitação valvular de origem reumática manifesta-se por diferentes níveis de insuficiência cardíaca, podendo, mais raramente, ser também assintomática². Neste estudo foram recolhidos os sintomas reportados por cada doente, sendo posteriormente organizados em vários níveis de gravidade usando a classificação de *Ross* (grau I, assintomático; grau II, dispneia para esforços intensos; grau III, dispneia para esforços ligeiros a moderados; grau IV, dispneia em repouso).

Foi recolhida informação relativa à medicação feita pelos doentes antes e após a intervenção realizada.

Todos os doentes foram mantidos sobre profilaxia secundária da febre reumática.

Variáveis Ecocardiográficas

O grau de regurgitação mitral foi classificada, através do uso de *doppler cor*, em: I) ligeira, II) moderada, III) moderada a grave e IV) grave.

Foi ainda avaliada a presença de estenose mitral, obtido por *doppler* contínuo do fluxo transmitral, sendo classificada em ligeira (gradiente médio < 5 mmHg), moderada (gradiente médio 5-10 mmHg) e grave (gradiente médio > 10 mmHg), de acordo como as *guidelines* da Sociedade Europeia de Cardiologia (SEC). Foi considerada a existência de lesão mista (regurgitação e estenose mitral concomitantes) nos doentes com gradiente transvalvular médio >10 mmHg e regurgitação grau III ou IV.

Em doentes com doença valvular de causa reumática é frequente encontrar associação com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE) e hipertensão pulmonar (HTP)¹⁴. Assim, foram recolhidos dados relativos ao impacto estrutural e funcional nas cavidades cardíacas (área em apical 4 câmaras e diâmetro em modo M da aurícula esquerda (AE); dimensões do VE em modo M e do ventrículo direito basal (VD) em janela apical; função ventricular esquerda, avaliada através da fração de ejeção por método *Simpson* biplano em apical 4 câmaras (FEj) e de fração de encurtamento por modo M (FEc) e função ventricular direita através da *tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE)). O diagnóstico definitivo de HTP apenas pode ser realizado com recurso a avaliação hemodinâmica; no entanto, foi feita uma avaliação ecocardiográfica da pressão sistólica estimada na artéria pulmonar (PSAP) e pressão média estimada na artéria pulmonar (PAPm), tendo sido assumida HTP quando PSAP > 38 mmHg ou PAPm > 25 mmHg. De forma a ter uma noção mais precisa das dimensões das cavidades cardíacas foi calculado o *Z-score* (dimensões ajustadas à idade, peso, altura e sexo da criança) inicial para cada doente e depois comparado com o pós-operatório. São considerados valores normais de *Z-score* aqueles compreendidos entre -2 e 2, com valores entre 2 e 4 a representar uma dilatação ligeira a moderada, entre 4 e 6 uma dilatação moderada a grave e superiores a 6 uma dilatação grave.

Prognóstico e Definição de Sucesso

Foi definida como mortalidade e reoperação precoce aquela ocorrida nos primeiros 30 dias após a intervenção.

O sucesso da intervenção foi definido através de vários critérios: melhoria sintomática (primeiro critério), redução da área/diâmetro da AE em mais de 20% (segundo critério), redução da dilatação do VE em mais de 20% (terceiro critério), redução da gravidade da regurgitação para grau I-II (quarto critério), ausência de estenose mitral moderada a grave residual (quinto critério) e melhoria da HTP (sexto critério). Para uma intervenção ser considerada um sucesso, 3 ou mais critérios teriam de estar presentes.

Análise Estatística

A amostra foi caracterizada recorrendo a indicadores estatísticos como frequências absolutas e relativas sempre que as variáveis eram qualitativas, e usando média, desvio-padrão, mediana e quartis da distribuição nas variáveis quantitativas, assim como identificação dos valores mínimo e máximo.

Após avaliação do ajustamento da distribuição a uma curva normal, usando o teste de *Sharipo-Wilk*, compararam-se os valores quantitativos pré e pós-operatório usando o teste t de *Student* para amostras emparelhadas. A comparação da classificação de *Ross* pré e pós-operatória foi feita usando o teste exato de *Fisher* dado que, por não se ter uma matriz quadrada, não foi possível usar o teste de *McNemar*. A comparação do grau de regurgitação mitral no pré e pós-operatório foi feita usando o teste de *Wilcoxon*.

O teste de *McNemar* foi usado para comparar a presença de hipertensão pulmonar no pré e no pós-operatório.

De forma a encontrar fatores que possam diferenciar sucesso, foram aplicados o teste exato de *Fisher* e o de *Mann-Whitney* às variáveis qualitativas e quantitativas, respetivamente.

A análise foi feita com recurso à aplicação IBM SPSS *Statistics*, versão 25, e analisada ao nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Caracterização da amostra

Trinta doentes cumpriam os critérios de seleção do estudo. Eram originalmente de três países: Cabo Verde (6), Guiné-Bissau (14) e S. Tomé e Príncipe (10). A idade variava entre os 6 e os 17 anos (média de 12,53 e desvio-padrão de 3,09 anos); 22 crianças eram do género feminino e 8 do género masculino.

Tabela 1: Caracterização da amostra estudada

	n (%) ou média \pm desvio-padrão [min – máx]
País de origem (CV / G / ST)	6 (20,0%) / 14 (46,7%) / 10 (33,3%)
Idade (anos)	12,53 \pm 3,09 [6 – 17]
Género (F / M)	22 (73,3%) / 8 (26,7%)
Peso (kg)	34,99 \pm 10,25 [17,5 – 51,50]
Classificação Ross (I a IV)	1 (3,3%) / 12 (40,0%) / 15 (50,0%) / 2(6,7%)

Legenda: CV - Cabo Verde, F – Feminino, G - Guiné-Bissau, M - Masculino, máx - máximo; min – mínimo; n – frequência absoluta; ST - S. Tomé e Príncipe

Sintomatologia e Medicação

Na avaliação pré-operatória um doente encontrava-se no grau I da classificação de Ross, 12 no grau II, 15 no grau III e 2 no grau IV. No pós-operatório, 26 doentes encontravam-se em classe I da classificação de Ross e 4 em classe II. Após a intervenção cirúrgica, 27 (90%) melhoraram em pelo menos um grau na classificação de Ross, com apenas 3 (10%) a manterem o mesmo grau que apresentavam no pré-operatório.

Tabela 2: Classificação de Ross no Pré e pós-operatório

	Class. Ross Pré-Operatório	Class. Ross Pós-Operatório
I	1 (3,33%)	26 (86,70%)
II	12 (40,00%)	4 (13,30%)
III	15 (50,00%)	0 (0,00%)
IV	2 (6,70)	0 (0,00%)

Legenda: Class. – Classificação.

A análise estatística revelou uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,01$).

Relativamente à medicação no pré e pós-operatório, a sua distribuição e frequência podem ser observada na tabela 3.

No pré-operatório, o grupo mais frequentemente prescrito foi o de diuréticos de ansa, seguido de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e de diuréticos poupadores de potássio. No pós-operatório, o grupo de fármacos mais administrado continuava a ser os diuréticos de ansa, seguido de IECAs, diuréticos poupadores de potássio e de antiagregantes. Foi ainda observada a administração de anti-arrítmicos e de anticoagulantes.

Tabela 3: Medicação Pré e pós-operatória

	Medicação Pré-Operatória n(%)	Medicação Pós-Operatória n(%)
IECA	21 (70,0%)	21(70%)
Diurético ANSA	26 (86,7%)	29 (96,7%)
Diurético poupador de potássio	20 (66,7%)	20 (66,7%)
Antiagregantes plaquetares	4 (13,3%)	12 (40%)
Anticoagulante	0	2 (6,7%)
Inotrópico positivo	4 (13,3%)	0
Beta bloqueante	0	4 (13,3%)
Amiodarona	0	1 (3,3%)

Legenda: IECA – inibidor da enzima conversora da angiotensina; n – frequência absoluta

No total, os doentes faziam em média 2,50 fármacos no pré-operatório (desvio padrão de 1,13) e 2,93 no pós-operatório (desvio-padrão 1,38), que não traduz um aumento estatisticamente significativo (p 0,219).

Variáveis Ecocardiográficas

A regurgitação mitral, no pré-operatório, era na sua maioria grave, com 9 (30%) doentes a apresentar regurgitação grau III e 21 (70%) grau IV.

Conforme se constata na tabela 4, após a intervenção houve uma redução estatisticamente significativa do grau de regurgitação mitral ($p < 0,01$). A maioria dos doentes (20 doentes (66,7%)) apresentava regurgitação grau I ou II, dois doentes regurgitação grau III e oito doentes (26,7%) grau IV.

Tabela 4: Grau de regurgitação mitral no Pré e pós-operatório

	Grau de regurgitação Mitral pré-operatório	Grau de regurgitação Mitral pós-operatório
I	0 (0%)	2 (6,7%)
II	0 (0%)	18 (60%)
III	9 (30%)	2 (6,7%)
IV	21 (70%)	8 (26,7%)

Legenda: Frequências absolutas e relativas.

Relativamente à estenose mitral concomitante, o gradiente transvalvular médio passou de 8 mmHg, para 5 mmHg e o gradiente máximo de 17 mmHg para 11 mmHg.

A doença mitral mista (gradiente transvalvular médio > 10 mmHg e regurgitação grau III ou IV foi encontrada, no pré-operatório, em 9 dos doentes estudados (30%).

Dos 30 doentes estudados, 17 (56,7%) tinham atingimento reumático de outras válvulas, com 11 (36,7%) a apresentarem regurgitação aórtica e 3 (10%) regurgitação tricúspide significativas (grau moderado ou grave). Destes, 5 foram submetidos a valvuloplastia aórtica e 3 a valvuloplastia tricúspide, simultâneas à reparação mitral.

Tabela 5: Patologias Valvulares concomitantes

	Frequência	Gravidade de regurgitação (frequência absoluta e relativa)		
		I - ligeira	II - moderada	III - grave
Regurgitação aórtica	14 (46,7%)	3 (21,4%)	10 (71,4%)	1 (7,1%)
Regurgitação tricúspide	6 (20,0%)	3 (50,0%)	0 (0,0%)	3 (50,0%)

Legenda: As frequências relativas dos graus de regurgitação são referentes ao número de doentes com aquela patologia valvular.

A análise das dimensões das cavidades cardíacas, antes e após a intervenção, como observado na tabela 6, mostrou uma redução estatisticamente significativa no pós-operatório. A AE teve uma redução de diâmetro médio de 49 mm para 37 mm e o VE de 59 mm para 45 mm, com os Z-scores a mostrarem também uma diminuição

estatisticamente significativa (AE passou de uma média de +5,3 para +3,2 e VE de +3,2 para +0,3). O diâmetro do VD basal teve uma redução de 28 mm para 26 mm.

Em relação à função sistólica biventricular, houve redução dos valores, mas sempre dentro dos parâmetros normais: a FEj passou de 63,03% para 57,33%, a FEc baixou de 34% para 32% e a TAPSE passou de 23 mm para 16 mm.

A HTP estava presente em 18 doentes no pré-operatório (60%). No pós-operatório apenas 1 mantinha HTP, resultado que traduz uma descida estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Tabela 6: Variáveis ecocardiográficas quantitativas no Pré o pós-operatório

	Pré-operatório				Pós-operatório				t(gl); p
	n	Min - Max	Média (dp)	Mediana [Q1 - Q3]	n	Min - Max	Média (dp)	Mediana [Q1 - Q3]	
Área AE (cm ²)	30	13,00 - 66,00	31,44 (12,22)	30,10 [22,20 - 38,00]	30	11,00 - 43,30	18,28 (7,58)	16,00 [13,00 - 21,00]	6,77(29); < 0,001
Dim. AE (modo M, mm)	30	37,00 - 69,00	49,12 (8,67)	50,00 [43,00 - 53,00]	30	24,00 - 55,50	37,37 (7,81)	35,35 [32,00 - 42,00]	7,12(29); < 0,001
Z-score AE	30	2,96-7,31	5,28 (1,23)	5,48 [4,41 - 6,24]	30	- 0,01 - 5,68	3,17 (1,37)	3,24 [2,42 - 4,19]	9,049 (29); < 0,001
Dim. VE (modo M, mm)	30	31,00 - 84,00	59,03 (12,11)	59,50 [53,00 - 67,00]	30	31,00 - 67,00	45,03 (8,99)	44,00 [38,00 - 48,00]	8,41(29); < 0,001
Z-score VE	30	-2,64 - 6,88	3,19 (2,15)	3,20 [2,49 - 4,67]	30	-2,72 -4,52	0,57 (1,82)	0,28 [-0,46 - 2,21]	8,64 (29); < 0,001
FEj (%)	30	44,00 - 79,00	63,03 (9,78)	63,50 [54,00 - 71,00]	30	34,00 - 73,00	57,33 (9,38)	59,00 [54,00 - 64,00]	2,55(29); 0,016
FEC (%)	30	23,00 - 47,00	34,10 (6,12)	33,50 [29,00 - 40,00]	30	13,00 - 42,00	31,83 (6,16)	32,50 [30,00 - 36,00]	1,76(29); 0,089
Diâmetro VD basal (mm)	30	19,00 - 45,00	28,47 (5,95)	28,00 [25,00 - 33,00]	30	19,00 - 34,00	26,37 (3,53)	26,20 [25,00 - 28,00]	2,22(29); 0,034
TAPSE (mm)	30	11,00 - 37,00	23,34 (5,52)	22,90 [19,00 - 27,00]	30	11,00 - 22,00	15,80 (3,30)	16,00 [13,00 - 18,00]	6,68(29); < 0,001
PSAP (mmHg)	24	25,00 - 89,00	51,96 (18,02)	48,50 [36,75 - 65,75]	24	11,00 - 39,00	22,72 (7,61)	25,00 [17,00 - 28,00]	5,9(21); < 0,001
PAPm (mmHg)	20	12,30 - 75,00	32,58 (16,08)	29,50 [25,00 - 38,70]	15	,00 - 32,00	15,13 (8,19)	15,00 [10,00 - 21,00]	3,29(10); 0,008
Grad. Máx VM (mmHg)	30	6,00 - 32,00	16,96 (7,44)	15,50 [10,60 - 24,00]	30	4,00 - 19,70	10,70 (4,49)	9,75 [7,00 - 13,60]	4,88(29); < 0,001
Grad Méd VM (mmHg)	30	2,50 - 18,00	8,01 (3,93)	7,00 [4,80 - 11,50]	30	2,50 - 10,00	5,52 (2,36)	4,60 [4,00 - 7,00]	3,86(29); 0,001

Legenda: AE – aurícula esquerda; Dim. – diâmetro; FEC – fração de encurtamento do ventrículo esquerdo; FEj – fração de ejeção do ventrículo esquerdo; Grad – gradiente; Max - máximo; Média (dp) – Média e desvio-padrão; Mediana [Q1 – Q3] – Mediana e quartis 1 e 3 da distribuição; Min – mínimo; mm – milímetros; n – número de casos analisados; PAPm – Pressão média estimada na artéria pulmonar; PSAP - pressão sistólica estimada na artéria pulmonar; TAPSE - Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion; . t(gl); p – estatística teste t de Student para amostras emparelhadas com n-1 graus de liberdade e valor-p associado àquela estatística teste para um teste bilateral; VD – ventrículo direito; VE – ventrículo esquerdo.

Sucesso

Para avaliar o sucesso da intervenção foram estabelecidos e analisados 6 critérios. Na figura 1 é possível observar que 27 (90%) cumpriam o primeiro critério, 19 doentes (63,3%) cumpriam o segundo critério, 18 (60%) cumpriam o terceiro critério, 20 (66,7%) cumpriam o quarto critério, 16 (53,3%) cumpriam o quinto critério e 16 (53,3%) cumpriam o sexto critério.

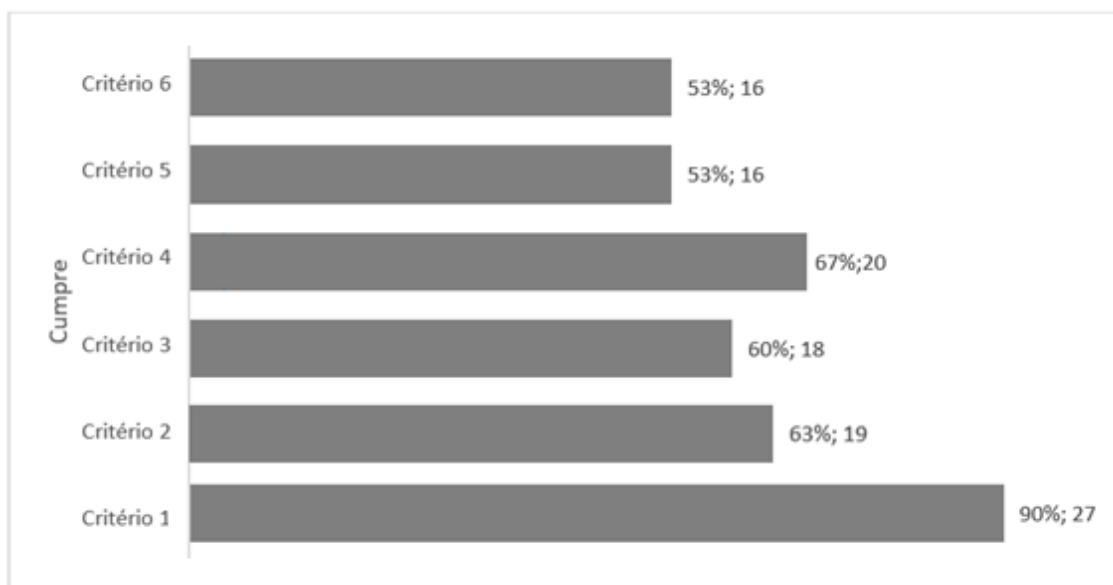


Figura 1: Número de doentes que cumpre cada critério de sucesso (critério 1 - melhoria sintomática; critério 2 - redução da área/diâmetro da AE em mais de 20%; critério 3 - redução da dilatação do VE em mais de 20%; critério 4 - redução da gravidade da regurgitação para grau I-II; critério 5 - ausência de estenose mitral moderada a grave residual; critério 6 - melhoria da HTP).

Legenda: AE – aurícula esquerda, HTP – hipertensão pulmonar, VE – ventrículo esquerdo.

Dos 30 doentes estudados 25 (83,3%) cumpriam pelo menos 3 critérios de sucesso (6 doentes (20,0%) cumpriam 3 critérios, 10 doentes (33,3%) cumpriam 4 critérios, 6 doentes (20,0%) cumpriam 5 critérios e 3 doentes (10,0%) cumpriam os 6 critérios), com apenas 5 (16,7%) a cumprirem menos de 3 critérios.

Preditores de Sucesso

Na tabela seguinte (tabela 7) é possível observar os resultados da análise de variáveis com o objetivo de encontrar preditores de sucesso. Apenas o número de fármacos no pré-operatório e o Z-score do VE no pré-operatórios mostraram uma relação estatisticamente significativa com o sucesso, com p de 0,037 e 0,031, respetivamente. O estudo mostrou que um número mais elevado de fármacos está associado a maior insucesso. Também um maior Z-score do VE está associado a piores resultados.

Tabela 7: Preditores de Sucesso

Variáveis	Sucesso								p
	Sim				Não				
	n(%)	Min - Max	Média (dp)	Mediana [Q1 - Q3]	n(%)	Min - Max	Média (dp)	Mediana [Q1 - Q3]	
Idade (anos)	25	6,00-17,00	12,80 (3,27)	14,00[10,50-15,00]	5	9,00-13,00	11,20 (1,48)	11[10-12,50]	0,188**
Nº de fármacos pré-op	25	0,00-4,00	2,32 (1,14)	2,00[2,00-3,00]	5	3,00-4,00	3,40 (0,55)	3,00[3,00-4,00]	0,037**
Outras válvulas envolvidas	15(88,2%)	-	-	-	2(11,8%)	-	-	-	0,628*
Regurgitação aórtica significativa	8 (72,7%)	-	-	-	3 (27,3%)	-	-	-	0,327*
Regurgitação tricúspide significativa	3 (100%)				0 (0%)				1,000*
Estenose mitral	8 (88,9%)	-	-	-	1 (11,1%)	-	-	-	1,000*
Z-score AE pré-op	25	2,96-7,31	5,47(1,28)	-	5	3,64-6,23	5,56 (1,04)	-	0,746**
Z-score VE pré-op	25	-2,64-6,88	3,20 (2,15)	-	5	3,53-6,01	4,70 (0,92)	-	0,031**
FEj VE (4C) pré-op	25	44,00-79,00	63,68 (9,89)	66,99[55,00-71,00]	5	48,00-73,00	59,80 (9,47)	61,00[51,00-68,00]	0,448**

Legenda: AE – aurícula esquerda; FEj – fração de ejeção do ventrículo esquerdo; Média (dp) – Média e desvio-padrão; Mediana [Q1 – Q3] – Mediana e quartis 1 e 3 da distribuição; Max – máximo; Min – mínimo; n – número de casos analisados, frequência absoluta e relativa (as frequências relativas são referentes ao número de doentes com a patologia valvular referida e não ao número total de doentes da amostra); Nº - número; p – estatística; pré-op – pré-operatório; VE – ventrículo esquerdo; 4C – 4 câmaras.

*Teste exacto de *Fisher*, ** Teste de *Mann-Whitney*

Mortalidade Precoce e reoperação

A mortalidade a 30 dias foi de 0%. A reoperação precoce esteve presente em um dos doentes, correspondendo a 3,33%.

DISCUSSÃO

A OMS propõe como objetivo diminuir a mortalidade por doença cardíaca de causa reumática em 25% até 2025¹⁴. Ainda que esta não seja uma patologia prevalente no nosso país^{3,6}, várias regiões do mundo, como os PALOP, apresentam ainda taxas elevadas de patologia cardíaca de etiologia reumática^{1,3}, sendo a regurgitação mitral a lesão mais encontrada⁴. Assim, o trabalho realizado pelos SCP e SCCT dos CHUC é vital, garantindo às crianças e adolescentes intervencionados cuidados de saúde que de outra forma não teriam acesso⁵, contribuindo ativamente para alcançar o objetivo proposto pela OMS.

Neste estudo, foi definido como principal objetivo a avaliação do sucesso das intervenções realizadas no CHUC. A literatura é concordante na afirmação de que, ainda que complexa, a reparação valvular é a melhor abordagem da regurgitação mitral de causa reumática, principalmente em doentes pediátricos^{8,10,11,12}. O objetivo secundário deste estudo foi a tentativa de encontrar variáveis preditoras de sucesso. Na literatura não existe muita informação e consenso sobre características do doente que possam ser utilizadas na previsão dos resultados das intervenções.

Começando pelo objetivo principal da avaliação do sucesso da intervenção cirúrgica, podemos analisar cada critério separadamente.

O critério praticamente transversal a toda a população foi o da melhoria dos **sintomas** (primeiro critério), com 27 dos 30 doentes (90%) a apresentarem uma diminuição de grau na classificação de Ross. Este critério é, dentro dos critérios estabelecidos, aquele que se relaciona com a verdadeira melhoria da qualidade de vida dos jovens intervencionados. De facto, no pós-operatório, 26 (86,7%) dos doentes apresentaram uma classificação de Ross de I. Este achado é concordante com estudo de B. Cardoso em que após a intervenção, 89,6% dos doentes se encontravam assintomáticos¹⁵.

Relativamente ao segundo e terceiro critérios (redução da **dimensão da AE e VE**), sabemos que a regurgitação mitral resulta numa sobrecarga de volume das cavidades cardíacas esquerdas, com aumento nas suas dimensões. No estudo realizado, as dimensões pós-operatórias da AE e do VE (tanto em termos absolutos como na avaliação por Z-Scores) apresentaram uma redução estatisticamente significativa ($p < 0,001$), mostrando, desta forma, o impacto positivo da intervenção cirúrgica na redução da sobrecarga de volume sobre estas cavidades cardíacas. Este achado é concordante com outros estudos realizados^{16,17}.

Em relação ao grau de **regurgitação mitral** houve uma melhoria da gravidade da doença no pós-operatório (quarto critério de sucesso), com a maioria dos doentes a apresentar apenas regurgitação ligeira ou moderada (grau I ou II). De facto, o estudo mostrou haver uma redução estatisticamente significativa do grau de regurgitação após a intervenção. No entanto, 33,4% dos doentes mantiveram regurgitação moderada a grave (grau III e IV), um valor superior aos de 9% e 15,8% reportados por outros estudos^{16,17}, mas semelhante ao encontrado por Talwar (35%)¹². A presença de regurgitação residual significativa é associada em estudos anteriores a piores resultados e maior necessidade de reoperação tardia^{8,17,18}. O estudo realizado não permitiu tirar conclusões acerca desta relação.

Houve também uma marcada redução dos **gradientes transvalvulares médio e máximo** (quinto critério). Na análise realizada, considerámos que gradientes transvalvulares de classificação ligeira ou moderada (gradiente médio < 10 mmHg) poderiam estar relacionados, pelo menos em parte, ao hiperfluxo valvular. Assim, neste estudo, 30% dos doentes apresentavam lesão mista (regurgitação grau III ou IV e gradiente médio > 10 mmHg) no pré-operatório, valor superior ao encontrado em estudos anteriores¹⁹. Relativamente a esta variável, os resultados descritos não são totalmente concordantes, mas na sua maioria mostram que lesões mistas estão associadas a piores resultados^{12,13,18}. Contrariamente, nesta análise não foi encontrada relação entre a presença de estenose mitral grave e o insucesso da intervenção ou mortalidade precoce.

A **PSAP e a PAPm** tiveram, também, uma redução estatisticamente significativa ($p < 0,01$ e $p 0,008$ respetivamente), com 16 dos 18 (88,9%) doentes que anteriormente tinham valores indicativos de HTP a mostrar normalização das pressões pulmonares (sexto critério), achado concordante com estudos anteriores¹⁷. A presença de HTP no pré-operatório¹⁸ e no pós-operatório¹⁷ foi previamente associada a piores resultados e pior prognóstico a curto e médio prazo, com maiores taxas de reoperação.

Relativamente à análise da função sistólica biventricular a FEc, FEj e TAPSE sofreram uma ligeira redução após a intervenção, mas mantendo-se dentro dos valores normais. Esta situação pode ser explicada pelo facto de a cirurgia realizada causar frequentemente disfunção sistólica biventricular. Este achado é concordante com o encontrado por outros autores^{17,18}.

Com este estudo pretendia-se, também, tentar identificar fatores **preditores de sucesso** da intervenção. A análise feita permitiu encontrar dois preditores estatisticamente significativos. Dado, possivelmente, ao grande desequilíbrio amostral

em termos de sucesso/insucesso, não foi possível encontrar outras relações estatisticamente significativas.

O primeiro fator estudado foi a **idade**. Vários estudos propõem que os piores resultados são observados em doentes mais jovens^{10,19,20}. Ainda que não possamos tirar esta conclusão do estudo realizado, os resultados não são discordantes. Podemos, na realidade, observar alguma tendência para que idades mais jovens estejam associadas a piores resultados. Pensamos que, se o estudo fosse alargado a mais doentes, esta tendência poderia tornar-se estatisticamente significativa.

Em relação ao **número de fármacos** tomados pelos doentes, houve um aumento de necessidade de medicação no pós-operatório, apesar de esta diferença não ser estatisticamente significativa. Este aumento poderá ser explicado pela usual maior necessidade medicamentosa no pós-operatório imediato. O nosso estudo revelou que um maior número de fármacos no pré-operatório está associado a mais insucesso. Esta situação poderá traduzir doença mais grave, pelo que, é compreensível que mesmo após a reparação, estes doentes apresentem piores resultados. Nenhum dos estudos consultados comprovam este achado. Em relação à medicação realizada pelos doentes no pré-operatório, a sua maioria estava a fazer IECA, diurético de ansa e diurético poupador de potássio e nenhum destes medicamentos revelou ser preditor do sucesso da intervenção. No estudo feito por R. Cruz¹⁷ foram analisadas várias combinações de fármacos, mas também não foi possível encontrar resultados estatisticamente significativos.

Em relação à presença de **outras patologias valvulares**, no estudo realizado, 56,7% dos doentes observados tinham atingimento reumático de outras válvulas, com 11 (36,7%) a apresentarem regurgitação aórtica moderada ou grave, uma percentagem superior à reportada (20-25%) por meta-análise⁴, mas inferior a 56%, frequência descrita num estudo realizado no Hospital de Santa Marta, Lisboa¹⁵. A regurgitação tricúspide moderada ou grave foi observada em 10% dos doentes, um valor semelhante ao de 9,5% reportado pelo mesmo estudo referido anteriormente¹⁵. A presença de outra patologia valvular concomitante foi anteriormente associada a piores resultados e taxas de reoperação mais elevadas^{8,12,13}. No entanto, neste estudo não foi possível encontrar esta relação.

A **disfunção ventricular** no pré-operatório, definida pela SEC nas *guidelines* de 2016 como FEj < 50%, mostrou relação estatisticamente significativa com piores resultados cirúrgicos em estudos anteriores. Ainda que sem significado estatístico, foi possível observar uma tendência para associação de FEj mais reduzida com a ausência de

sucesso. Talwar¹² identificou a disfunção ventricular esquerda, principalmente em doentes mais jovens, como preditores de maus resultados, sendo este o principal fator associado com a mortalidade precoce.

O estudo realizado mostrou que um maior **Z-score do VE no pré-operatório** está associado a piores resultados a curto prazo. Este achado é concordante com o de estudo anterior que avaliou, entre outros fatores, a dilatação das câmaras cardíacas esquerdas e que mostrou uma tendência para significado estatístico¹⁷. Uma maior dilatação do VE poderá traduzir um maior impacto na anatomia e função cardíacas e consequentemente numa situação de maior gravidade o que explica os piores resultados mesmo após a intervenção.

A **mortalidade** a 30 dias registada neste estudo foi de 0%, abaixo da média de 1,9% reportada em meta análise⁸. Ainda que este facto seja positivo, não é possível estabelecer uma correlação precisa. Autores como B. Cardoso, A. Kalangos e D. McGurty relatam também uma taxa de mortalidade aos 30 dias de 0%^{15,16}.

A necessidade de **reoperação precoce** esteve presente em um dos doentes da amostra, correspondendo a 3,3%. Este valor encontra-se dentro do intervalo dos descritos na literatura, com alguns estudos a reportar 0,5% - 2% ao ano^{16,21}, valores inferiores ao encontrado, enquanto outros a reportar taxas de 5,6%, 5,0% e 4,3%^{17,20,22}. Talwar¹² discute que a reoperação precoce é, na sua maioria, devida a dificuldades técnicas na altura da reparação ou a uma má seleção de doentes candidatos à intervenção. Outro estudo¹³ identificou a regurgitação mitral residual moderada como preditor de falha da reparação valvular e necessidade de reoperação precoce. Para além disso, uma grande parte das necessidades de reoperação ocorre mais tarde no seguimento dos doentes. No seu estudo, B. Cardoso, refere uma taxa de reoperação de 17%, com a intervenção feita em média 22,7 meses após a primeira e distribuição bimodal, com um pico às 16 semanas e outro entre os 6 meses e os 5 anos¹⁵.

CONCLUSÃO

A patologia valvular de causa reumática continua a ter um peso significativo em várias áreas do mundo, com uma mortalidade e morbilidade elevadas, especialmente em crianças e adolescentes. A reparação valvular mostrou ser a melhor opção de tratamento para estes doentes, sendo este o procedimento de escolha realizado no CHUC para tratamento dos doentes provenientes dos PALOP.

O estudo realizado permitiu concluir que as intervenções realizadas no CHUC tiveram sucesso. A grande maioria dos doentes mostrou melhoria clínica, redução das dimensões das cavidades cardíacas, melhoria da doença valvular e resolução da HTP. A análise de fatores preditores de sucesso demonstrou que a administração de um maior número de fármacos e um maior Z-score no pré-operatório estão associados a piores resultados.

Apesar de as intervenções realizadas apresentarem bons resultados a única forma de realmente reduzir o peso da patologia reumática é através da sua prevenção. Três quartos dos jovens a nível mundial vivem em locais em que esta ainda é endémica⁴, e a melhoria das suas condições de vida e acesso a cuidados de saúde é um pilar fundamental da prevenção. Associadamente, o tratamento adequado da infeção faríngea estreptocócica com penicilina⁵ e a profilaxia secundária são também essenciais. A OMS recomenda a prescrição de antibioterapia profilática vitalícia a todos os doentes com doença cardíaca reumática submetidos a cirurgia³. Esta profilaxia secundária mostra-se vital, com vários estudos a mostrarem que a re-infeção é responsável por uma grande percentagem de mortalidade e morbilidade a longo-prazo¹⁰.

Limitações do estudo e sugestões para o futuro

Este estudo tem como principal limitação um tempo de seguimento reduzido, devido ao regresso dos doentes aos seus países de origem. Esta problemática limita a análise que é possível realizar aos resultados das intervenções. Na literatura a maioria da mortalidade, necessidade de reoperação e deterioração da válvula intervencionada ocorre vários anos após a cirurgia^{15, 19, 22}. Propomos, assim, que no futuro seja feito um seguimento mais alargado dos doentes, com reavaliações aos 6 meses, 1 ano e 5 anos após a intervenção. Se não for possível seguir os jovens no SCP-CHUC, deve ser feita uma tentativa de manter contacto, através de colaboração com os serviços de saúde dos países em causa, de modo a receber informação sobre a evolução dos doentes.

Assim, seria possível um seguimento dos doentes a longo prazo e mesmo depois de atingirem a idade adulta.



REFERÊNCIAS

1. Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet*. 2005;366(9480):155-68.
2. Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *Lancet*. 2012;379(9819):953-64.
3. Mendis S, Puska P, Norrving, Bo. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2011.
4. Rothenbuhler M, O'Sullivan CJ, Stortecky S, Stefanini GG, Spitzer E, Estill J, et al. Active surveillance for rheumatic heart disease in endemic regions: a systematic review and meta-analysis of prevalence among children and adolescents. *Lancet Glob Health*. 2014;2(12):e717-26.
5. Woldu B, Bloomfield GS. Rheumatic Heart Disease in the Twenty-First Century. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(10):96.
6. Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, Karthikeyan G, Beaton A, Bukhman G, et al. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990-2015. *N Engl J Med*. 2017;377(8):713-22.
7. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis*. 2005 Nov;5(11) 685-694.
8. Fu JT, Popal MS, Zhang HB, Han W, Hu QM, Meng X, et al. A meta-analysis of late outcomes of mitral valve repair in patients with rheumatic heart disease. *J Thorac Dis*. 2017;9(11):4366-75.
9. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2197-223.
10. Remenyi B, Webb R, Gentles T, Russell P, Finucane K, Lee M, et al. Improved long-term survival for rheumatic mitral valve repair compared to replacement in the young. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2013;4(2):155-64.
11. Kalangos A. The rheumatic mitral valve and repair techniques in children. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2012;15(1):80-7.
12. Talwar S, Rajesh MR, Subramanian A, Saxena A, Kumar AS. Mitral valve repair in children with rheumatic heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129(4):875-9.
13. Yakub MA, Krishna Moorthy PS, Sivalingam S, Dillon J, Kong PK. Contemporary long-term outcomes of an aggressive approach to mitral valve repair in children: is it effective and durable for both congenital and acquired mitral valve lesions? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(2):553-60; discussion 60.
14. Zühlke L, Engel ME, Karthikeyan G, Rangarajan S, Mackie P, Cupido B, et al. Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). *Eur Heart J*. 2015;36(18):1115-22a.

15. Cardoso B, Loureiro P, Gomes I, Gordo A, Banazol N, Fragata I, et al. Mitral Valve Surgery for Rheumatic Lesions in Young Patients. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2016;7(3):321-8.
16. Kalangos A, Christenson JT, Beghetti M, Cikirikcioglu M, Kamentsidis D, Aggoun Y. Mitral valve repair for rheumatic valve disease in children: midterm results and impact of the use of a biodegradable mitral ring. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(1):161-8; discussion 8-9.
17. Cruz RCC, Cordeiro BS, Santos FS, Fernandes CR, Gama JMA, Ladeia AMT. Predictors of Unfavourable Outcomes in Children and Adolescents Submitted to Surgical Mitral Valvuloplasty Secondary to Chronic Rheumatic Heart Disease. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(4):748-56.
18. Severino ES, Petrucci O, Vilarinho KA, Lavagnoli CF, Silveira Filho Lda M, Oliveira PP, et al. Late outcomes of mitral repair in rheumatic patients. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2011;26(4):559-64.
19. Yakub MA, Dillon J, Krishna Moorthy PS, Pau KK, Nordin MN. Is rheumatic aetiology a predictor of poor outcome in the current era of mitral valve repair? Contemporary long-term results of mitral valve repair in rheumatic heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;44(4):673-81.
20. Antunes MJ. Mitral valvuloplasty, a better alternative. Comparative study between valve reconstruction and replacement for rheumatic mitral valve disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1990;4(5):257-62; discussion 63-4.
21. Chauvaud S, Fuzellier JF, Berrebi A, Deloche A, Fabiani JN, Carpentier A. Long-term (29 years) results of reconstructive surgery in rheumatic mitral valve insufficiency. *Circulation.* 2001;104(12 Suppl 1):I12-5.
22. McGurty D, Remenyi B, Cheung M, Engelman D, Zannino D, Milne C, et al. Outcomes After Rheumatic Mitral Valve Repair in Children. *Ann Thorac Surg.* 2019;108(3):792-7.

ANEXOS

ANEXO I: Autorização da Comissão de Ética do Hospital

 REPÚBLICA PORTUGUESA SAÚDE	 SNS SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE	 CHUC CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA	
Comissão de Ética para a Saúde			
Visto/ À U.I.D. para difusão	Exmo. Senhor Dr. Francisco Parente Digmo Diretor Clínico do CHUC		
28/1/2020 Dr. Francisco Parente Diretor Clínico C.H.U.C.			
<u>SUA REFERÊNCIA</u>	<u>SUA COMUNICAÇÃO DE</u>	<u>NOSSA REFERÊNCIA</u>	<u>DATA</u>
		N.º 023/CES	24-01-2020
Proc. N.º CHUC-004-20			
ASSUNTO: Estudo Observacional: "REGURGITAÇÃO MITRAL DE CAUSA REUMÁTICA EM DOENTES PEDIÁTRICOS"			
Entrada na CES: 10-01-2020			
Investigador/a/es: Rita Afonso Fonseca, Estudante 6º ano Mestrado Integrado em Medicina;			
Co- Investigadora: Patrícia Vaz Silva			
Serviço de Realização: Serviço de Cardiologia Pediátrica do Hospital Pediátrico de Coimbra			
<p>Cumprе informar Vossa Ex.ª que a CES - Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, reunida em 23 de janeiro de 2020, considera que se encontram respeitados os requisitos éticos adequados à realização do estudo pelo que emite parecer favorável ao seu desenvolvimento no CHUC.</p> <p>Mais se informa que a CES do CHUC deverá ser semestralmente atualizada em relação ao desenvolvimento dos estudos favoravelmente analisados e informada da data da conclusão dos mesmos, com envio de relatório final.</p> <p>Com os melhores cumprimentos, </p> <p style="text-align: center;">A Comissão de Ética para a Saúde do CHUC, E.P.E.</p> <p style="text-align: center;"> Prof. Doutor João Pedroso de Lima Presidente</p>			
<small>CES do CHUC: Prof. Doutor João Pedroso de Lima, Prof. Doutora Margarida Silvestre, (Inf) Adília Trincão Mendes, Dra. Cláudia Santos, Dra. Isabel Ventura, Dr. José António Feio, Rev. Fco. Doutor Nuno dos Santos, Dr. Pedro Lopes, Dra. Teresa Monteiro</small>			
<small>Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra Praça Prof. Mota Pinto, 3000 - 075 Coimbra, PORTUGAL TEL + 351 239 400 400 - FAX + 351 239 405 646 - EMAIL: secetica@chuc.mia-saude.pt - www.chuc.mia-saude.pt</small>			

AC
R
6/2/2020

Para: Doutor Fernando J. Regateiro
Presidente do Conselho de Administração
EPE - CHUC - EPE

Exmo Senhor
Prof. Doutor Fernando Regateiro
Presidente do Conselho de Administração
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE

SUA REFERÊNCIA	SUA COMUNICAÇÃO DE	NOSSA REFERÊNCIA	DATA
		CHUC-004-20	29-01-2020

ASSUNTO: Aprovação do Projecto de Investigação CHUC-004-20

A pedido de **Rita Afonso Fonseca**, recebeu esta Unidade um pedido de autorização de um Projecto de Investigação sobre "**Regurgitação Mitral de causa Reumática em Doentes Pediátricos**" ao qual não se aplicam as normas previstas na Lei n.º 21/2014 de 16 de Abril e colheu parecer Favorável da Comissão de Ética deste Hospital.

Informa-se V. Exª que este projecto não acarreta qualquer encargo financeiro adicional para o CHUC.

Solicita-se assim a autorização do Conselho de Administração para este Projecto.

Com os mais respeitosos cumprimentos,

PIA Coordenadora da Unidade de Inovação e Desenvolvimento

Saraiva da Cunha

(Prof. Doutor José Saraiva da Cunha)

CHUC em Conselho de Administração
Autorizado nos termos do parecer da Comissão de Ética para a Saúde de 13/02/2020

Dr. José Saraiva da Cunha	<i>[Signature]</i>
Dr. Fernando J. Regateiro	<i>[Signature]</i>
Dr. António Costa	<i>[Signature]</i>
Dr. António Costa	<i>[Signature]</i>

C.N.U.C. - EPE
CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO
Reg. n.º 879 PCA
Origem
n.º 5/2/2020