



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

Tratamento da Regurgitação Mitral: Como e Quando Abordar

Eric Alberto Monteiro

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Doutor Manuel de Carvalho Rodrigues

Covilhã, maio de 2018

Dedicatória

Aos meus pais e irmão, por todo o apoio prestado.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Doutor Manuel de Carvalho Rodrigues, por ter aceitado orientar esta monografia e pela disponibilidade e apoio constante ao longo da sua realização.

Ao meu irmão, Manuel, pela amizade e ajuda prestada.

Por último, aos meus pais, António e Janetta, por todo o conforto, compreensão e confiança que me têm dado incondicionalmente, permitindo-me ultrapassar todas as etapas e dificuldades próprias da vida.

Resumo

A regurgitação mitral é atualmente a anormalidade valvular mais frequente a nível mundial, podendo ser aguda ou crónica. A presente monografia tem como objetivo fazer uma revisão da regurgitação mitral crónica, focando-se essencialmente no seu tratamento.

A regurgitação mitral crónica, se não tratada, contribui para o aparecimento de disfunção sistólica e diastólica que por fim leva à insuficiência cardíaca.

A principal classificação envolve a divisão em regurgitação mitral primária/orgânica e secundária/funcional.

A cirurgia é o *gold standard* do tratamento da regurgitação mitral primária, mas apresenta resultados equívocos na regurgitação mitral funcional. Nestes, a terapêutica baseia-se essencialmente no tratamento médico da insuficiência cardíaca e na terapia de ressincronização cardíaca, ficando a cirurgia reservada para último caso.

Contudo, muitos pacientes não são candidatos adequados à cirurgia. Um em cada dois pacientes não pode ser operado em consequência do risco cirúrgico muito alto ou até mesmo proibitivo.

O desenvolvimento recente de técnicas de reparação minimamente invasivas por via percutânea veio criar uma opção adicional para estes pacientes.

Palavras-chave

Regurgitação Mitral; Tratamento da Regurgitação Mitral; MitraClip

Abstract

Mitral regurgitation is currently the most frequent valvular abnormality worldwide and may be acute or chronic. This monograph aims at reviewing chronic mitral regurgitation, focusing essentially on its treatment.

Chronic mitral regurgitation, if left untreated, contributes to the development of systolic and diastolic dysfunction that ultimately leads to heart failure.

The main classification involves the division into primary/organic and secondary/functional mitral regurgitation.

Surgery is the gold standard for the treatment of primary mitral regurgitation, but presents equivocal results in functional mitral regurgitation. In these, the therapy is based essentially on the medical treatment of heart failure and cardiac resynchronization therapy, leaving the surgery reserved as a last resort.

However, many patients are not suitable candidates for surgery. One in two patients cannot be operated as a result of very high or even prohibitive surgical risk.

The recent development of minimally invasive percutaneous repair techniques has created an additional option for these patients.

Keywords

Mitral Regurgitation; Treatment of Mitral Regurgitation; MitraClip

Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos	iii
Lista de figuras.....	viii
Lista de tabelas	ix
Lista de Acrónimos	x
1. Introdução.....	1
2. Metodologia	3
3. Conceitos Anatômicos e Funcionais.....	4
4. Etiologia da Regurgitação Mitral	5
4.1 Regurgitação Mitral Primária.....	5
4.2 Regurgitação Mitral Secundária	5
4.3 Classificação de Carpentier	6
5. Epidemiologia.....	7
6. História Natural	8
6.1 Regurgitação Mitral Primária.....	8
6.2 Regurgitação Mitral Secundária	8
7. Tratamento Convencional	10
7.1 Terapia Farmacológica	10
7.1.1 Regurgitação Mitral Primária	10
7.1.2 Regurgitação Mitral Secundária	10
7.2 Terapia de Ressincronização Cardíaca	11
7.3 Cirurgia	12
7.3.1 Regurgitação Mitral Primária	12
7.3.1.1 Reparação Valvular	13
7.3.1.1 Substituição Valvular	13
7.3.1.1 <i>Outcomes</i> e Cirurgia Precoce	14
7.3.2 Regurgitação Mitral Secundária	15
7.3.2.1 Reparação Valvular	16
7.3.2.2 Substituição Valvular	17
7.3.2.3 Reparação vs. Substituição	17
8. MitraClip.....	18
8.1 Indicações Para o MitraClip	20
8.2 Evidência Sobre o MitraClip	20
8.2.1 Ensaio EVEREST	20
8.2.1.1 EVEREST I	20
8.2.1.2 EVEREST II	21
8.2.1.3 EVEREST II HRR	23

8.2.2 Estudo ACCESS-EU	24
9. Conclusão.....	26
10. Referências Bibliográficas.....	29

Lista de figuras

Figura 1 - Classificação morfológica de Carpentier	6
Figura 2 - Reparo percutâneo de uma válvula mitral com o MitraClip	19

Lista de tabelas

Tabela 1 - Indicações cirúrgicas da regurgitação mitral primária severa de acordo com as guidelines da ACC/AHA e ESC	12
Tabela 2 - Indicações cirúrgicas da regurgitação mitral secundária severa de acordo com as guidelines da ESC	15
Tabela 3 - Indicações cirúrgicas da regurgitação mitral secundária severa de acordo com as guidelines da ACC/AHA	16

Lista de Acrónimos

AE	Aurícula esquerda
DC	Débito Cardíaco
FE	Fração de Ejeção
IC	Insuficiência Cardíaca
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IECAs	Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina
MC	MitraClip
NYHA	New York Heart Association
RM	Regurgitação Mitral
TM	Taxa de Mortalidade
TRC	Terapia de Ressincronização Cardíaca
VE	Ventrículo Esquerdo
VM	Válvula Mitral

1. Introdução

Com o envelhecimento da população mundial as doenças cardíacas valvulares têm vindo a ganhar uma importância cada vez maior. Atualmente, a regurgitação mitral (RM) é a anormalidade valvular mais frequente a nível mundial (1).

A RM resulta num fluxo sanguíneo retrógrado anormal para a aurícula esquerda (AE) durante a sístole cardíaca. Em condições normais esse fenómeno não acontece devido à competência e ao correto funcionamento da válvula mitral (VM). A regurgitação surge por disfunção do aparelho mitral e pode comprometer o equilíbrio hemodinâmico. O aparelho mitral é uma unidade funcional tridimensional constituída pelo anel mitral, folhetos mitrais (anteromedial e posterolateral), cordas tendinosas, músculos papilares e parede adjacente do ventrículo esquerdo (VE) (2).

A RM pode ser aguda ou crónica. A RM aguda representa uma emergência médica e cirúrgica, sendo o tratamento invariavelmente cirúrgico. Por outro lado, a RM crónica é uma entidade etiológicamente heterogénea podendo ser causada por uma variedade de doenças (2, 3). A presente monografia tem como objetivo fazer uma revisão da RM crónica focando-se essencialmente no seu tratamento.

Na RM crónica um volume regurgitante significativo do VE para a AE leva ao aumento da pressão na aurícula e à sua subsequente dilatação. A compensação inicial do débito cardíaco (DC) será gradualmente substituída pela dilatação do VE de forma a aumentar a sua complacência e acomodar o excesso de volume. A contratilidade do miocárdio é negativamente afetada pela dilatação, pois esta impõe um aumento na tensão das paredes levando à diminuição da fração de ejeção (FE). A elevação da pressão na AE, secundária ao gradiente de pressão diastólica anormal, condiciona o aparecimento de hipertensão venosa pulmonar. Isso por sua vez leva a uma redução adicional do DC como consequência do aparecimento de hipertensão arterial pulmonar que impõe uma sobrecarga de pressão no ventrículo direito causando a falência do mesmo. Tanto a insuficiência diastólica como a sistólica contribuem para a insuficiência cardíaca (IC), traduzindo-se em diminuição da sobrevida (4, 5).

A identificação do mecanismo subjacente é uma etapa fundamental na tomada de decisão quanto ao tratamento de pacientes com RM crónica afetando o tratamento instituído e, quando indicada, o *timing* da cirurgia. A principal classificação envolve a divisão em RM primária/orgânica e secundária/funcional (1, 3)

Na RM primária o fluxo regurgitante resulta de alterações anatómicas em um ou mais dos componentes do aparelho mitral. A forma mais prevalente de RM primária é a de etiologia degenerativa. Um espectro de doença que varia do simples alongamento das cordas de um único segmento, com relativa preservação dos folhetos (deficiência fibroelástica), à degeneração mixomatosa de todos os folhetos com redundância severa dos mesmos (doença de Barlow) encontra-se bem descrito (1, 3)

Em contrapartida, a RM funcional é caracterizada por disfunção valvular na ausência de lesões anatómicas. Neste caso, a RM resulta da remodelação ventricular que leva à dilatação do ventrículo e / ou aurícula, impedindo a aposição dos folhetos e originando uma regurgitação central. Este cenário pode ser visto na miocardiopatia dilatada (etiologia não isquêmica) ou enfarte agudo do miocárdio (etiologia isquêmica) (1, 3).

Desde há muito tempo que a cirurgia tem sido considerada o *gold standard* no tratamento da RM orgânica com excelentes resultados. Em contrapartida, apresenta resultados equívocos na RM funcional e raramente é realizado como procedimento de primeira linha. Nestes, a terapêutica baseia-se essencialmente no tratamento médico da IC e na terapia de ressincronização cardíaca (TRC) ficando a cirurgia geralmente reservada para os casos em que a doença continua a progredir, apesar do tratamento (6).

Contudo, para muitos pacientes com RM e sintomatologia grave a cirurgia valvular não constitui uma opção realística de tratamento. Nestes, a elevada mortalidade operatória prevista e fragilidade severa limitam a realização de cirurgia. Na atualidade, 1 em cada 2 pacientes (50%) com RM severa vê a sua cirurgia negada devido a um risco cirúrgico alto/proibitivo. Para pacientes idosos e aqueles com insuficiência ventricular esquerda grave ou comorbilidades importantes essa percentagem é ainda maior (7, 8).

O desenvolvimento recente de técnicas de reparação minimamente invasivas por via percutânea permitiu fornecer uma opção terapêutica adicional para alguns pacientes não operáveis (7, 8). O MitraClip (MC) emerge como um importante procedimento para o tratamento de pacientes de alto risco oferecendo uma redução efetiva e clinicamente significativa no grau da RM, com baixas taxas de morbidade e mortalidade perioperatória (6).

Por fim, tendo em conta a diversidade de tratamentos disponíveis, é cada vez mais importante a avaliação cuidadosa dos potenciais pacientes. A avaliação deverá ser realizada por uma equipa multidisciplinar de forma a se atribuir o tratamento correto à pessoa correta. Uma equipa de intervenção dedicada que combina habilidades técnicas e procedimentos de imagiologia avançados é imprescindível para o sucesso do tratamento (6).

2. Metodologia

A presente monografia resulta da pesquisa bibliográfica realizada na internet e em bases de dados como a *PubMed*.

Foi feita uma seleção inicial de 76 artigos, encontrados após a pesquisa com as seguintes palavras-chave: “*Mitral Regurgitation*”; “*Treatment of Mitral Regurgitation*”; “*MitraClip*”; “*Epidemiology*”. Da seleção inicial, 57 artigos foram escolhidos para leitura aprofundada da qual surgiu este trabalho. Os restantes artigos foram excluídos por apresentarem pouca relevância para os objetivos pretendidos.

3. Conceitos Anatômicos e Funcionais

O aparelho da VM representa uma unidade funcional tridimensional complexa com importância crítica para o fluxo sanguíneo unidirecional. É constituído pelo anel mitral, folhetos da VM, cordas tendinosas e pela parede do VE em conjunto com os seus músculos papilares (4). Para manter um encerramento adequado durante a sístole e prevenir a regurgitação é necessária uma interação conjugada de todos os componentes da válvula, assim como do sistema de suporte valvular (9). Portanto, anormalidades em qualquer parte do sistema da VM que impeçam a normal coaptação dos folhetos irão resultar em RM (4).

A VM está anatómica e funcionalmente integrada no coração esquerdo. Qualquer alteração geométrica e funcional do VE pode originar RM e vice-versa, no sentido em que a RM crónica determina alterações orgânicas e funcionais do VE (3).

Em pacientes com RM crónica ocorre sobrecarga de volume do VE que com o tempo desencadeia um processo de remodelamento ventricular e hipertrofia excêntrica. Um ciclo vicioso é despoletado onde a RM leva a mais RM. Este fenómeno é inicialmente compensado com aumento do DC, contudo a progressiva e excessiva dilatação da câmara ventricular não é devidamente compensada por hipertrofia concêntrica resultando em diminuição da contratilidade e eficiência do miocárdio. A degeneração progressiva do miocárdio leva finalmente a disfunção irreversível e IC terminal (3).

Um resultado semelhante está previsto para a AE que inicialmente dilata-se compensatoriamente, mas com o passar do tempo acaba por sofrer degeneração geométrica e celular dando origem a um substrato anatómico favorecedor de arritmias. Apesar da dilatação da AE estar associada a um pior prognóstico, o aumento da complacência da AE permite a sua dilatação com aumento modesto da pressão auricular atrasando o início dos sintomas e aparecimento da hipertensão pulmonar em pacientes com RM crónica (3).

4. Etiologia da Regurgitação Mitral

As possíveis etiologias da RM são múltiplas e foram previamente descritas por Carpentier, Barlow e outros. A RM é caracterizada em primária/orgânica quando resulta de dano estrutural às partes constituintes do sistema da VM, ou secundária/funcional quando causada por miocardiopatia subjacente com remodelação adversa do sistema da VM (6, 10). Globalmente, 2/3 dos casos são de origem funcional e 1/3 de origem orgânica (11).

4.1 Regurgitação Mitral Primária

Nos países industrializados a reduzida incidência da febre reumática e o aumento da esperança média de vida contribuíram para a progressiva mudança na distribuição das etiologias da RM. Nesses países a RM degenerativa é atualmente a causa mais comum de RM primária (12).

Existe um amplo espectro de doenças degenerativas (figura 1) variando da deficiência fibroelástica à doença de Barlow. Ambas causam frequentemente RM severa excêntrica como consequência de lesões estruturais que impedem o normal funcionamento da VM (1, 13).

A deficiência fibroelástica é caracterizada por uma quantidade normal de tecido nos folhetos e um anel mitral de dimensões normais. Os folhetos são tipicamente finos e translúcidos e as cordas tendinosas frágeis. A regurgitação é geralmente causada por alongamento ou rutura de uma ou mais cordas tendinosas associado ao prolapso de um único segmento, mais frequentemente o P2 (13).

No extremo oposto, a doença de Barlow é caracterizada por um anel mitral alargado e excesso/redundância de tecido envolvendo múltiplos segmentos de ambos os folhetos. Os folhetos encontram-se espessados e redundantes e as cordas alongadas, semelhantes a uma malha/rede, podendo ou não apresentar rotura (13).

Existe uma forma intermédia designada por 'forme fruste' que à semelhança da doença de Barlow apresenta excesso de tecido nos folhetos e alterações mixomatosas em mais do que um segmento, mas apresenta tipicamente um anel de dimensões normais (13).

A avaliação ecocardiográfica é de extrema importância na distinção do amplo espectro de condições degenerativas da VM (13).

Outras causas de RM primária incluem a doença reumática e ainda causas raras como a doença mitral induzida por drogas, pós endocardite infecciosa e RM associada a doenças sistémicas (14).

4.2 Regurgitação Mitral Secundária

A RM secundária é essencialmente uma doença do VE podendo ser causada por patologia isquémica e não isquémica (14). Na RM secundária os folhetos são normais, a regurgitação resulta da dilatação do VE que causa repuxamento dos folhetos e dilatação anular impedindo a normal coaptação dos folhetos (1, 14). Um ciclo disfuncional de sobrecarga de volume leva à dilatação

anular progressiva, atrofia do miocárdio, dilatação ventricular, aumento do *stress* na parede do VE e aumento do repuxamento dos folhetos resultando numa progressiva e adicional perda da coaptação e, conseqüentemente, agravamento da RM (14).

4.3 Classificação de Carpentier

Carpentier propôs uma classificação morfológica baseada no movimento dos folhetos para a descrição das alterações fisiopatológicas que contribuem para a RM (15). A RM é classificada por Carpentier (figura 1) em (4, 16):

- Tipo I quando o movimento dos folhetos é normal, mas há dilatação do anel mitral ou perfuração do folheto;
- Tipo II quando o movimento dos folhetos é excessiva (prolapso);
- Tipo III quando há restrição do movimento dos folhetos, sendo posteriormente classificada em tipo IIIa se houver restrição sistólica e diastólica, assim como espessamento da válvula e do sistema subvalvular (observada na patologia reumática), ou tipo IIIb se a restrição for sistólica, resultante do remodelamento do VE.

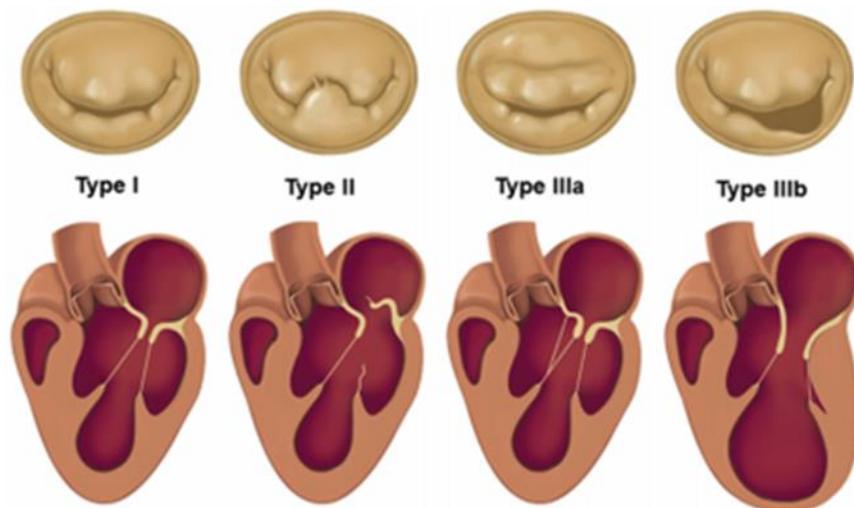


Figura 1 - Classificação morfológica de Carpentier (15).

5. Epidemiologia

Com o aumento da esperança de vida nos países desenvolvidos a carga da doença cardíaca valvular e o seu impacto na saúde e nos custos económicos têm vindo a aumentar acentuadamente (17).

Em 2000, a RM afetou entre 2 a 2.5 milhões de pessoas nos Estados Unidos. A maior parte enquadrava-se no tipo IIIb da classificação de Carpentier, com restrição do movimento dos folhetos devido a disfunção do VE resultante de etiologia isquémica ou não isquémica (18, 19). É expectável que este número duplique até 2030 (18).

Atualmente, a RM é a anormalidade valvular mais frequente a nível mundial (1). A sua prevalência aumenta significativamente com a idade, sendo semelhante entre homens e mulheres e entre caucasianos e negros (19, 20)

Estima-se que a RM esteja presente em 19% dos adultos com uma idade média de 54 anos e em mais de 80% das pessoas com 80 ou mais anos de idade (20). Estudos demonstram que a prevalência da RM clinicamente significativa (moderada a severa) é inferior a 1% em indivíduos com menos de 50 anos, mas aumenta a cada década atingindo valores superiores a 9% depois dos 75 anos de idade (3, 19).

A RM moderada a severa está ainda presente em até 12% dos pacientes dentro de 1 mês após um enfarte agudo do miocárdio e em 15 a 30% dos pacientes com ICC (10). A prevalência da IC está a aumentar globalmente com o envelhecimento da população (9). Na Europa, 1 em cada 3 pessoas com 55 anos irá desenvolver IC no decorrer do restante tempo de vida. É expectável que o número de pacientes com RM acompanhe esse aumento (10).

6. História Natural

A história natural dos pacientes com RM crônica depende da severidade da regurgitação, causa do distúrbio subjacente e grau de disfunção do VE (15). A história natural é diferente consoante os pacientes apresentem RM orgânica ou funcional (3). Estudos demonstram a ocorrência de outcomes adversos para uma menor área do orifício de regurgitação na RM secundária comparativamente à RM primária (14).

Independentemente da etiologia, a RM severa está associada à disfunção progressiva do VE e insuficiência cardíaca congestiva (ICC) originando altas taxas de morbidade e mortalidade (15). A RM severa tem uma taxa de mortalidade (TM) anual de até 5% se não tratada. O tratamento médico isolado poderá reduzir os sintomas, mas não altera a história natural da doença (21).

6.1 Regurgitação Mitral Primária

Vários estudos observacionais detalharam a história natural da RM crônica. Nos indivíduos com RM primária existe geralmente um intervalo de muitos anos entre o diagnóstico de regurgitação significativa e o aparecimento de sintomas. Uma série de 300 pacientes com prolapso da VM seguidos prospectivamente demonstrou uma taxa anual de início de sintomas entre 2-5% (22).

Quando a RM é severa cerca de 5 a 10% dos pacientes desenvolvem anualmente sintomas significativos (insuficiência ventricular esquerda, hipertensão pulmonar, fibrilhação auricular e acidentes vasculares encefálicos), indicações clínicas para cirurgia, morrem ou todos os anteriores (15). No decorrer de 10 anos, 90% dos pacientes com RM severa morrem ou são submetidos a reparação cirúrgica devido ao desenvolvimento de sintomas de RM (14).

A morte súbita pode atingir os 10-20% por ano em pacientes não tratados após o início dos sintomas, sendo ainda responsável por cerca de 1/4 das mortes em pacientes que se encontram a receber tratamento médico (13, 14).

Pacientes com RM primária severa apresentam um aumento de 6.3% na TM anual quando comparados com a sobrevida esperada (14). A idade, sintomas, fibrilhação auricular, severidade da regurgitação, dilatação da AE e baixa FE do VE constituem preditores de mau prognóstico. Os pacientes com FE do VE inferior a 60% ou sintomas significativos estão sob maior risco de morte (22).

6.2 Regurgitação Mitral Secundária

Como previamente referido, estudos demonstram outcomes adversos para uma menor área do orifício de regurgitação na RM secundária em comparação com a RM primária. No entanto, em pacientes com IC e RM funcional os outcomes são semelhantes independentemente da IC ter sido causada por miocardiopatia isquêmica ou não isquêmica (14, 23).

O prognóstico dos pacientes com RM secundária é mau, mesmo o menor grau de regurgitação pode afetar a sobrevida de pacientes com disfunção ventricular esquerda (19). Vários

estudos demonstram que a RM secundária confere pior prognóstico comparativamente aos pacientes com disfunção ventricular esquerda sem RM secundária concomitante (23). O impacto da RM secundária na sobrevida é independente da idade, FE do VE, género, padrão de enchimento mitral no ecocardiograma e classificação funcional da *New York Heart Association* (NYHA) (19).

A RM secundária apresenta uma taxa composta de mortalidade e hospitalização por IC aos 3 anos de 50% em comparação com 30% em pacientes com IC sem RM acompanhante (19). Não sendo surpreendente, em pacientes com RM secundária de etiologia isquémica as taxas de mortalidade total e cardíaca aos 5 anos encontram-se aumentadas (62 +/- 5% e 50 +/- 6%, respetivamente) comparativamente a aqueles com doença cardíaca isquémica sem regurgitação associada (39 +/- 6% e 30 +/- 5%, respetivamente) (24).

A severidade crescente da regurgitação é um forte preditor de mortalidade ou necessidade de transplante em pacientes com FE <35% e está associada a maiores taxas de mortalidade e hospitalização por IC (19).

7. Tratamento Convencional

7.1 Terapia Farmacológica

7.1.1 Regurgitação Mitral Primária

Relativamente à RM primária verificou-se que frações de regurgitação <0.40 são toleradas indefinidamente, tanto em modelos animais experimentais como em humanos, enquanto frações de regurgitação excedendo 0.50 conduzem a IC. Neste sentido, reduzir a fração de regurgitação através do tratamento médico é, aparentemente, um objetivo atraente e promissor. No entanto, o tratamento médico nestes pacientes tem gerado resultados decepcionantes e conflituantes (25). Até ao momento nenhum grupo farmacológico conseguiu alterar a história natural de pacientes com RM primária severa e não existe nenhuma evidência que suporte o uso de vasodilatadores, incluindo os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), em pacientes com RM crónica que não tenham IC (14, 22). Consequentemente, nenhuma terapia farmacológica é atualmente recomendada para pacientes com RM primária crónica (22).

Apesar disso, após o desenvolvimento de IC, os IECAs são benéficos e devem ser considerados em pacientes com RM avançada e sintomas severos que não sejam candidatos à cirurgia ou em pacientes que apresentem sintomas residuais após a cirurgia. Os betabloqueadores e a espironolactona também devem ser considerados (12).

No entanto, é importante destacar que na RM primária o uso de terapia vasodilatadora pode mascarar o desenvolvimento de disfunção ventricular esquerda e levar a atrasos potencialmente graves na realização da cirurgia, devendo o médico estar alerta para este facto (22).

7.1.2 Regurgitação Mitral Secundária

A regurgitação mitral secundária é primariamente uma doença do ventrículo esquerdo, assim a terapia médica adequada é mandatária e deve ser a primeira etapa do tratamento (recomendação classe I, nível de evidência A) (23, 26). Esta inclui IECAs, (ou antagonistas do recetor da angiotensina II se os IECAs não forem tolerados) e betabloqueadores como o carvedilol, bisoprolol ou metoprolol, havendo maior ênfase para o carvedilol (12, 27). Demonstrou-se que o carvedilol reduz a severidade da RM secundária estando associado ao aumento do DC anterógrado (23). A adição de um antagonista da aldosterona deve ser feita na presença de IC e um diurético pode ser acrescentado em casos de sobrecarga de volume (27). Vasodilatadores como os nitratos podem ser úteis para o tratamento da dispneia aguda secundária a um componente dinâmico significativo (12, 28).

O objetivo do tratamento consiste em reduzir as dimensões do VE, melhorar a geometria dos músculos papilares e reduzir as forças de repuxamento atenuando a gravidade da RM. O tratamento farmacológico otimiza o desempenho cardíaco, reduz os sintomas e a mortalidade ao diminuir a sobrecarga de volume no VE ao mesmo tempo que mantém a euvolemia (19).

7.2 Terapia de Ressincronização Cardíaca

Anormalidades no movimento da parede ventricular constituem frequentemente um fator importante contribuindo para a RM secundária. Presume-se que a dissincronia ventricular exacerbe a causa subjacente da regurgitação tornando evidente que a TRC possa desempenhar um papel terapêutico importante neste cenário (23, 25). A TRC é indicada como recomendação classe I para pacientes com RM secundária que preenchem os critérios para a sua realização (23). As indicações para a TRC são baseadas em achados eletrocardiográficos e não na severidade da regurgitação (19).

Foi demonstrado que a TRC melhora a regurgitação, o DC e o *status* sintomático num número considerável de pacientes com miocardiopatia isquêmica e não isquêmica (19, 25). No entanto, a resposta parece ser superior na miocardiopatia não isquêmica (19). A ausência de resposta à TRC em determinados pacientes com RM de etiologia isquêmica pode estar relacionada com a impossibilidade de revitalizar as áreas enfartadas. Assim, a seleção cuidadosa dos pacientes é necessária, especialmente no contexto de RM isquêmica (29).

De acordo com um extenso estudo realizado por Di Biase *et al.*, a RM secundária moderada a severa ou severa (grau 3+ a 4+) está presente em 35% dos indivíduos que preenchem os critérios para a TRC. Após a implementação da TRC houve melhoria da regurgitação em $\geq 1+$ em 45% dos pacientes. Contudo, não se verificou nenhuma alteração em 43% dos pacientes e em 12% houve agravamento da regurgitação (30).

A TRC leva a uma redução imediata da RM através do aumento da força de encerramento resultante da ressincronização dos músculos papilares. Nos pacientes que respondem a TRC uma posterior redução da severidade da RM é observada após várias semanas ou meses como resultado da redução das forças de repuxamento secundária ao remodelamento inverso do VE. A TRC poderá levar ainda ao aumento na contração do anel mitral reduzindo a sua dimensão (27).

Apesar da severidade da regurgitação ser geralmente reduzida, uma regurgitação residual persiste na maioria dos casos e pacientes com RM residual $> 2+$ após a TRC apresentam pior prognóstico em relação aos demais (3, 27). Em estudos que se dedicaram a avaliar os efeitos da retirada da TRC concluiu-se que a dessincronização imediata dos músculos papilares leva a uma recorrência também imediata da RM (27).

A TRC permanece sendo a única terapia amplamente disponível para pacientes com RM secundária que mostrou ter um impacto favorável na mortalidade (19).

7.3 Cirurgia

7.3.1 Regurgitação Mitral Primária

O tratamento cirúrgico da RM primária é a única abordagem com sucesso clínico estabelecido, oferecendo alívio sustentado dos sintomas e da IC (31).

A intervenção cirúrgica preferida é a reparação valvular. Quando comparada com a substituição, a reparação oferece resultados superiores na função ventricular e na hemodinâmica, causa menor distorção da forma ventricular e evita o uso de válvula protética e terapia anticoagulante crônica (32). A TM cirúrgica é menor para a reparação em comparação com a substituição, 2-4% vs. 5-10% respetivamente (32). Apesar da possibilidade de recorrência após a reparação, as taxas de reoperação não diferem entre a reparação e a substituição e, devido as vantagens quanto a morbidade e mortalidade, a reparação da VM é amplamente considerada como sendo o método de eleição para a correção da RM primária (31).

A abordagem cirúrgica convencional é a esternotomia mediana, mas em certos casos pode-se recorrer a esternotomia parcial ou até a cirurgia minimamente invasiva por abordagem toracoscópica (31).

As indicações para a cirurgia em conjunto com as respetivas forças de indicação segundo as guidelines da *European Society of Cardiology* (ESC) e *American College of Cardiology / American Heart Association* (ACC/AHA) encontram-se sumarizados na tabela 1.

Tabela 1 - Indicações cirúrgicas da regurgitação mitral primária severa de acordo com as guidelines da ACC/AHA e ESC (33).

Indicação cirúrgica	Força da indicação de acordo com a ACC/AHA	Força da indicação de acordo com a ESC
Sintomas com FE > 30%	I	I
Assintomático com FE entre 30-60%	I	I
Assintomático com diâmetro telesistólico do VE ≥ 40 mm*	I	I (* ≥ 45 mm)
Assintomático com aparecimento de novo de fibrilhação auricular ou PSAP ≥ 50 mmHg	Ila	Ila
Assintomático com probabilidade de reparação bem-sucedida, duradoura e sem regurgitação residual > 95% com mortalidade prevista <1%	Ila	NA
Assintomático com regurgitação mitral primária crónica severa e função preservada do VE (FEVE > 60% e diâmetro telesistólico do VE <40mm) com aumento progressivo da dimensão do VE ou diminuição da FE em estudos de imagem seriados	Ila	NA
Assintomático com prolapso do folheto e diâmetro telesistólico do VE ≥ 40 mm se o risco cirúrgico for baixo e a probabilidade de reparação elevada	NA	Ila
Assintomático com dilatação da AE (≥ 60 ml/m ²) ou PSAP em exercício ≥ 60 mmHg se o risco cirúrgico for baixo e a probabilidade de reparação elevada	NA	Ilb

FE fração de ejeção, VE ventrículo esquerdo, PSAP pressão sistólica da artéria pulmonar, AE aurícula esquerda, NA não aplicável

7.3.1.1 Reparação Valvular

A reparação valvular inclui uma série de procedimentos valvulares, subvalvulares e anulares direcionados ao restauro da coaptação e eliminação da regurgitação. As técnicas cirúrgicas apresentam maior sucesso em folhetos redundantes em comparação com folhetos retraídos ou calcificados (31).

No contexto da RM primária a ressecção dos folhetos é a técnica mais comumente utilizada. O prolapso do folheto posterior pode ser tratado com ressecção triangular ou quadrangular e plicatura anular concomitante. Em casos de doença mixomatosa avançada uma ressecção quadrangular mais extensa associada à correção da altura dos folhetos por plastia de deslizamento é necessária (3).

Em alternativa, alguns cirurgiões preferem evitar ressecções (*'respect rather than resect'*) recorrendo a implantação de neocordas na borda livre dos folhetos. Com menor frequência, o prolapso pode ser tratado por transferência de cordas (3). Foi provado que tanto a transferência como a substituição das cordas com Politetrafluoroetileno expandido (ePTFE) constituem melhores alternativas que o encurtamento das mesmas (34).

A técnica *edge-to-edge*/ técnica de duplo orifício pode ser utilizada eficazmente na correção de lesões complexas como é o caso do prolapso de ambos os folhetos na doença de Barlow. Tendo em conta que a taxa de reoperação é consideravelmente maior quando a referida técnica não se acompanha da anuloplastia, esta é rotineiramente realizada em conjunto (35).

Na reparação cirúrgica da VM, independentemente da técnica utilizada, a anuloplastia desempenha um papel muito importante e é geralmente realizada. O objetivo consiste em restaurar o rácio normal do diâmetro anular, assim como preservar a mobilidade adequada dos folhetos. A não execução da anuloplastia associa-se à redução da durabilidade. Contudo, existem evidências que sugerem que a anuloplastia pode ser evitada em determinados pacientes (3).

7.3.1.1 Substituição Valvular

A substituição valvular envolve a inserção de uma prótese mecânica ou biológica. A substituição por prótese biológica associa-se a um baixo risco de embolia, contudo apresenta menor durabilidade. Por outro lado, a substituição por prótese mecânica associa-se a um elevado risco embólico e complicações hemorrágicas (consequência da terapia anticoagulante intensiva com a varfarina), mas apresenta maior durabilidade. Ensaios randomizados demonstram que num período de 10 anos após a cirurgia os riscos são aceitáveis (31).

A idade avançada, geralmente superior a 65 anos, aumenta a probabilidade da duração da válvula biológica exceder a esperança de vida do doente, constituindo a principal indicação para a inserção de uma válvula biológica. A possibilidade de se atingir um estado anticoagulante de alta qualidade e a própria preferência do paciente são também fatores que influenciam a escolha do tipo de prótese. Independentemente do tipo de prótese utilizada, a conservação do sistema subvalvular é fundamental para a preservação da função ventricular. O risco de complicações

inerentes à prótese fazem com que as indicações cirúrgicas para este procedimento sejam mais restritas (31).

7.3.1.1 Outcomes e Cirurgia Precoce

A reparação ou substituição valvular efetuada após o desenvolvimento de sintomas de IC ou disfunção ventricular melhora, mas não normaliza o prognóstico comparativamente à população da mesma idade (8).

A disfunção ventricular esquerda é o preditor mais importante da sobrevida/mortalidade pós cirurgia (36). Pacientes que apresentem manifesta disfunção ventricular pré-operatória estão sujeitos a uma maior mortalidade pós-operatória, especialmente nos casos em que a FE for <50% (31).

A classe funcional é um preditor independente de mortalidade pós-operatória a curto e longo prazo (37). Num estudo, a sobrevida aos 15 anos após a reparação valvular foi de 61% em todos os pacientes. A sobrevida foi de 76% no grupo de pacientes assintomáticos, valor idêntico ao da população geral correspondente ao mesmo gênero e idade, enquanto para o grupo de pacientes sintomáticos a sobrevida foi de apenas 53%, valor significativamente inferior ao da população geral adaptado para o gênero e idade (34). Pacientes com FE $\geq 60\%$ não apresentam excesso de mortalidade tardia em comparação com a população de referência. No entanto, para a FE $\geq 60\%$ os pacientes que apresentem sintomas classe III ou IV NYHA têm uma sobrevida significativamente inferior comparativamente aos pacientes minimamente sintomáticos (classe I ou II NYHA) com a mesma FE (36).

Os avanços nas técnicas cirúrgicas originaram taxas de reparação superiores a 90% em centros de excelência. Adicionalmente, o aperfeiçoamento dos cuidados operatórios permitiu atingir taxas de mortalidade inferiores a 1%. Recentemente, o grupo Stanford reportou taxas de reparação de 99% para a RM primária. Este grupo está entre um número crescente de centros que têm vindo a reportar taxas de reparação para a RM primária na ordem dos 100%. Adicionalmente, o grupo Mayo Clinic demonstrou de forma convincente que existe uma penalidade no *outcome* para as cirurgias baseadas nas atuais indicações de classe I. As cirurgias realizadas sob essas indicações foram associadas ao dobro do risco de morte ou insuficiência cardíaca aos 10 anos em comparação com os pacientes operados segundo indicações de cirurgia precoce (classe IIa) (38). Em conjunto, esses estudos oferecem um forte argumento para a resolução cirúrgica precoce da RM degenerativa severa em pacientes assintomáticos ou minimamente sintomáticos, sem disfunção ventricular e que apresentem baixo risco cirúrgico, principalmente se a reparação for possível, devendo esta ser feita em centros de excelência.

7.3.2 Regurgitação Mitral Secundária

A cirurgia para a RM secundária continua sendo um desafio. A mortalidade cirúrgica é maior que na RM primária e o prognóstico a longo prazo é pior. Estes aspetos são em parte explicados pelas comorbilidades mais severas existentes neste grupo de pacientes (12).

Apesar de se encontrar bem estabelecido que a RM secundária crónica severa agrava a IC ao aumentar a sobrecarga de volume num ventrículo que já se encontra comprometido piorando o prognóstico, existe escassa evidência que a sua correção aumente a sobrevida ou melhore os sintomas por um período prolongado. Este paradoxo pode advir do facto de a cirurgia não evitar a progressão da doença arterial coronária na RM isquémica, nem evitar a contínua deterioração miocárdica idiopática na regurgitação não isquémica. Adicionalmente, para o tratamento cirúrgico da RM secundária não existe consenso que a reparação valvular, tão valiosa no tratamento da RM primária, seja superior à substituição valvular (39).

As indicações para a cirurgia, em conjunto com as respetivas forças de indicação segundo as guidelines da ESC e ACC/AHA estão sumarizados nas tabelas 2 e 3, respetivamente.

Tabela 2 - Indicações cirúrgicas da regurgitação mitral secundária severa de acordo com as guidelines da ESC (12).

Indicação cirúrgica	Força da indicação de acordo com a ESC
A cirurgia está indicada em pacientes com regurgitação mitral severa com FE > 30%, durante a realização de CABG	I
A cirurgia deve ser considerada em pacientes com regurgitação mitral moderada, durante a realização de CABG	IIa
A cirurgia deve ser considerada em pacientes sintomáticos com regurgitação mitral severa, FE < 30%, com opção para revascularização e evidências de viabilidade	IIa
A cirurgia pode ser considerada em pacientes cuja revascularização não esteja indicada, se apresentarem regurgitação mitral severa, FE > 30%, se mantiverem sintomáticos apesar da terapia medica (incluindo TRC se indicada) e apresentarem baixa comorbilidade	IIb

CABG cirurgia coronária, FE fração de ejeção

Tabela 3 - Indicações cirúrgicas da regurgitação mitral secundária severa de acordo com as guidelines da ACC/AHA (39).

Indicação cirúrgica	Força da indicação de acordo com a ACC/AHA
A cirurgia da válvula mitral deve ser considerada em pacientes com regurgitação mitral secundária crônica severa durante a realização de CABG ou substituição da válvula aórtica	IIa
A cirurgia da válvula mitral pode ser considerada em pacientes com regurgitação mitral crônica severa e sintomatologia grave (classe III/IV NYHA)	IIb
A reparação da válvula mitral pode ser considerada em pacientes com regurgitação mitral crônica severa durante a realização de outras cirurgias cardíacas	IIb

CABG cirurgia coronária

7.3.2.1 Reparação Valvular

A anuloplastia restritiva da VM em conjunto com a cirurgia coronária constitui a abordagem convencional para o tratamento cirúrgico de pacientes com RM isquêmica (40). O objetivo é reduzir a área do anel mitral através da diminuição do diâmetro ântero-posterior permitindo que os folhetos fiquem em aposição (41). Apesar disso a recorrência da regurgitação é frequente e a presença de regurgitação residual afeta negativamente o *outcome* pós cirúrgico (40, 42). Independentemente da abolição inicial da regurgitação em quase todos os pacientes, a RM \geq moderada ocorre em 15 a 25% dos pacientes em 6 a 12 meses aumentando para 70% ao fim de 5 anos (42).

Num estudo, verificou-se que apesar do sucesso evidente na fase pós operatória aguda a anuloplastia não é capaz de prevenir a recorrência da RM. Isso é essencialmente válido para os casos em que continua a haver progressão da remodelação ventricular apesar da cirurgia. De facto, a maioria dos pacientes apresentava RM ligeira no período pós-operatório imediato. Isso permitiu concluir que a RM, mesmo que ligeira, não pode ser considerada benigna nesta população na medida em que contribui para a progressão da remodelação ventricular e agravamento da RM (41). Estes resultados demonstram limitações importantes da anuloplastia restritiva, na medida em que ela reduz exclusivamente o repuxamento dos folhetos a nível do anel mitral não interferindo no repuxamento provocado pelo remodelamento ventricular. Assim, apesar da redução inicial, a remodelação progressiva do ventrículo irá aumentar o repuxamento dos folhetos e agravar a RM (41).

Vários preditores pré-operatórios de recorrência da RM após a anuloplastia restritiva foram identificados, constituem indicadores de repuxamento severo dos folhetos e estão associados a um pior prognóstico: diâmetro telediastólico $> 65\text{mm}$, ângulo do folheto posterior mitral $> 45^\circ$, ângulo distal do folheto anterior mitral $> 25^\circ$, área de *tenting* sistólico $> 2.5\text{cm}^2$, distância de coaptação (distância entre o plano do *annulus* e o ponto de coaptação) $> 10\text{mm}$, distância interpapilar telesistólica $> 20\text{mm}$ e índice de esfericidade sistólica ≥ 0.7 . Após a cirurgia a alteração localizada da geometria e da função na proximidade dos músculos papilares está associada à RM recorrente (12).

Resta assinalar que anuloplastia restritiva pode causar algum grau de estenose mitral funcional levando a alterações hemodinâmicas que podem culminar em aumento da pressão da artéria pulmonar e agravamento do estado funcional (40).

7.3.2.2 Substituição Valvular

A substituição valvular foi inicialmente a técnica mais utilizada para a resolução cirúrgica da RM secundária, mas foi rapidamente abandonada devido a disfunção ventricular frequente. Neste contexto, a disfunção ventricular relacionava-se com as técnicas iniciais de substituição que incluíam a excisão dos folhetos mitrais e do sistema subvalvular resultando em descontinuidade anular-ventricular. As técnicas atuais com conservação dos folhetos e do sistema subvalvular preservam a função do VE melhorando o prognóstico (42). David e Ho demonstraram um benefício significativo na sobrevida dos pacientes que foram submetidos à substituição valvular com conservação das cordas tendinosas (89%) em comparação com a excisão completa da VM (59%). Tendo em conta as vantagens apresentadas, as técnicas que preservam o sistema subvalvular devem ser realizadas sempre que possível (43).

Nesta população de pacientes dá-se preferência ao uso de próteses biológicas em detrimento das mecânicas. Essa escolha resulta da tentativa de evitar as complicações a longo prazo da terapia anticoagulante e do facto de ser pouco provável que a maioria dos pacientes sobreviva tempo suficiente para que ocorra a degradação da válvula biológica tendo em conta o seu perfil de comorbilidades. (43).

7.3.2.3 Reparação vs. Substituição

A estratégia ideal para o tratamento cirúrgico da RM secundária continua controversa. Aqueles que defendem a reparação da válvula argumentam a favor dos seus benefícios na sobrevida, preservação da função ventricular e evicção da anticoagulação a longo prazo. Em contrapartida, aqueles que defendem a substituição apelam ao facto da mesma assegurar a não recorrência da regurgitação a longo prazo, uma consideração importante na medida em que a recorrência da RM predispõe a IC, fibrilhação auricular e reinternamento (42, 43). Adicionalmente, os defensores da substituição afirmam que as sofisticadas técnicas cirúrgicas atualmente disponíveis preservando o sistema subvalvular reduzem o benefício previamente observado da reparação na sobrevida. Argumenta-se ainda que as próteses biológicas tornam desnecessário o uso de anticoagulação a longo prazo (43).

O balanço entre a reduzida morbidade e mortalidade operatória com a reparação e a melhor correção a longo prazo da regurgitação com a substituição têm gerado variação substancial no tratamento cirúrgico desta patologia altamente prevalente (42). A escassez de publicações de ensaios prospetivos randomizados comparando a reparação valvular com a substituição contribuem ainda mais para a geração da dúvida e heterogeneidade (43).

8. MitraClip

O MC (figura 2) consiste num método percutâneo de reparação da VM que imita a técnica cirúrgica *edge-to-edge* de Alfieri através da coaptação mecânica dos folhetos mitrais ao mesmo tempo que minimiza o trauma cirúrgico (44). A técnica cirúrgica envolve o uso de sutura para converter um orifício mitral regurgitante numa válvula competente de duplo orifício com diminuição ou eliminação da regurgitação.

O MC consiste num implante de crómio-cobalto percutaneamente fornecido, compatível com a ressonância magnética. O dispositivo é constituído por dois braços e duas pinças que são usados para afixar os bordos livres do folheto anterior e posterior de forma a melhorar a coaptação e gerar uma válvula de duplo orifício. O MC é revestido por poliéster promovendo a endotelização. O encapsulamento completo do dispositivo ocorre por volta das 12 semanas em modelo porcino (10). O procedimento é realizado sob anestesia geral com orientação por ecocardiografia transesofágica e fluoroscopia em simultâneo (9). A anestesia geral assegura o conforto do paciente, mas é essencialmente necessária para eliminar os seus movimentos e para a realização da supressão controlada da respiração no momento da fixação dos folhetos permitindo uma colocação mais precisa e correta do dispositivo (10).

Após a obtenção do acesso venoso pela veia femoral, o acesso ao coração esquerdo é obtido por punção transeptal. Na AE o clip é alinhado acima da VM, perpendicularmente à linha de coaptação. De seguida é avançado pelo orifício mitral para a realização da fixação e coaptação dos folhetos. Quando a fixação adequada é alcançada os braços do clip são fechados e a função da válvula é avaliada (1). O desprendimento do cateter guia em relação ao clip é feito somente após a verificação de uma redução adequada da RM, ausência de estenose mitral significativa e confirmação da estabilidade do clip. De seguida retira-se o cateter guia da AE e avalia-se a necessidade de clips adicionais (6). Nos orifícios de regurgitação de maiores dimensões poderá ser necessário a aplicação de múltiplos clips. A única limitação ao número de clips aplicados relaciona-se com a possibilidade de desenvolvimento de estenose mitral (10). Finalmente, o cateter guia é removido e efetua-se a hemostase no local da punção da veia femoral (6).

A eliminação da RM com o MC resulta em redução imediata da pressão telediastólica do VE e redução significativa da pressão média da artéria pulmonar (1).

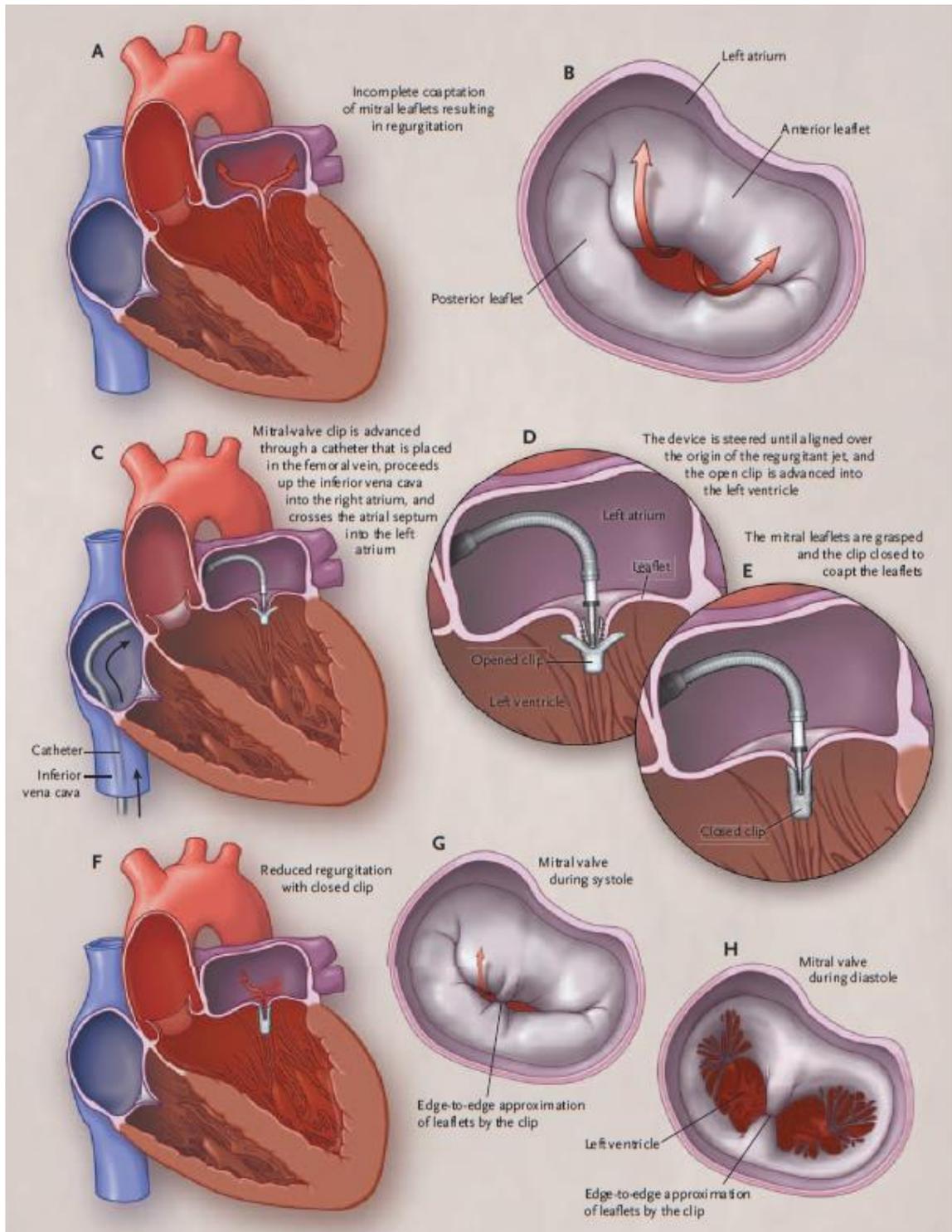


Figura 2 - Reparo percutâneo de uma válvula mitral com o MitraClip (45)

8.1 Indicações Para o MitraClip

Segundo as mais recentes guidelines Europeias relativas à doença cardíaca valvular (12), o MC pode ser considerado nas seguintes situações:

- Pacientes com RM primária severa sintomática com critérios ecocardiográficos de elegibilidade, classificados como inoperáveis ou com alto risco cirúrgico por uma equipa de cardiologistas e cirurgiões cardíacos, desde que tenham uma expectativa de vida superior a 1 ano (recomendação classe IIb, nível de evidência C)
- Pacientes que apesar da terapia médica otimizada (incluindo TRC se indicada) apresentem RM secundária severa com critérios ecocardiográficos de elegibilidade, classificados como inoperáveis ou com alto risco cirúrgico por uma equipa de cardiologistas e cirurgiões cardíacos, desde que tenham uma expectativa de vida superior a 1 ano (recomendação classe IIb, nível de evidência C)

As guidelines Americanas (39) incluem indicações apenas para a RM primária, não havendo ainda aprovação para o uso do MC na RM secundária. Segundo as mesmas, a reparação percutânea com o MC pode ser considerada na seguinte situação:

- Pacientes com RM primária crónica severa, sintomatologia grave (NYHA III/IV) apesar da terapia médica otimizada para a IC, anatomia favorável para o procedimento de reparo e risco cirúrgico proibitivo devido a comorbilidades severas, desde que apresentem uma expectativa de vida razoável (recomendação Classe IIb, nível de evidência B).

Analisando as indicações atuais para a reparação percutânea da VM com o MC, conclui-se que de momento o procedimento é reservado para uso como estratégia de resgate paliativo em pacientes com risco cirúrgico proibitivo, e não como uma opção de tratamento com impacto no prognóstico (46).

8.2 Evidência Sobre o MitraClip

8.2.1 Ensaio EVEREST

8.2.1.1 EVEREST I

A fase I do estudo EVEREST (*Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study*) (47) tinha como objetivos avaliar a segurança e eficácia do MC. Foram tratados 107 pacientes de baixo risco que apresentavam RM primária ou secundária. O estudo concluiu que o reparo percutâneo com o MC pode ser realizado com sucesso, com uma redução aguda da RM para <2+ na maioria dos pacientes e baixas taxas de morbidade e mortalidade, estabelecendo a segurança e eficácia do procedimento.

8.2.1.2 EVEREST II

O estudo subsequente, o EVEREST II (45), comparou o MC com a cirurgia da VM em 279 pacientes com RM moderada a severa ou severa (3+ a 4+). Destes, 73% apresentavam RM primária e 27% RM secundária e todos tinham indicações convencionais para a realização de cirurgia. Os pacientes foram randomizados num modelo de 2:1 para serem submetidos ao MC ou à cirurgia (reparação ou substituição).

A eficácia era atingida se num período de 12 meses os pacientes sobrevivessem, não necessitassem de cirurgia por disfunção da VM e não apresentassem RM de grau 3+ ou 4+. O procedimento era considerado seguro se ao fim de 30 dias os pacientes não apresentassem um conjunto de efeitos adversos major, nomeadamente: morte, enfarto agudo do miocárdio, reoperação por cirurgia da VM falhada, cirurgia cardiovascular não eletiva por eventos adversos ocorridos, acidente vascular cerebral, insuficiência renal, infeção profunda da ferida, ventilação mecânica por um período superior a 48 horas, complicações gastrointestinais requerendo cirurgia, fibrilhação auricular permanente de novo, septicemia e transfusão de 2 ou mais unidades de sangue.

Aos 12 meses a eficácia foi de 55% no grupo de reparação percutânea e de 73% no grupo cirúrgico ($P = 0.007$). As causas que contribuíram para a diminuição da eficácia no grupo MC e no grupo cirúrgico foram, respetivamente: a mortalidade (6% em ambos os grupos), RM de grau 3+ ou 4+ (21% vs. 20%) e cirurgia por disfunção da VM (20% vs. 2%). Concluiu-se que a menor eficácia da reparação percutânea ocorreu exclusivamente devido a maior necessidade de cirurgia para a disfunção da VM.

O perfil de segurança favoreceu significativamente o MC. No período de 30 dias os efeitos adversos major citados anteriormente ocorreram em 15% dos pacientes do grupo de reparação percutânea e em 48% dos pacientes do grupo cirúrgico ($P < 0.001$). A necessidade de transfusões sanguíneas foi o principal motivo da diferença. Com a sua exclusão como parâmetro de avaliação da segurança, a taxa de eventos adversos major aos 30 dias continuava sendo menor no grupo de reparação percutânea (5% vs. 10%). Contudo, essa diferença já não apresentava significado estatístico ($P = 0.23$).

Aos 12 meses, ambos os grupos apresentaram melhoria nas dimensões do VE, classe funcional NYHA e índices de qualidade de vida comparativamente às medições iniciais.

O estudo concluiu que apesar da menor eficácia da reparação percutânea comparativamente à cirurgia, ela apresentava superioridade quanto a segurança e melhorias semelhantes nos outcomes clínicos. Adicionalmente, o MC provou ser não inferior à cirurgia em termos de eficácia em 3 subgrupos de pacientes: pacientes com mais de 70 anos, disfunção do VE e RM funcional.

Apesar das importantes conclusões, algumas questões ficaram por responder. Tendo em conta que a anuloplastia é rotineiramente realizada na reparação cirúrgica da VM e a sua ausência diminui a durabilidade do reparo, ficou por esclarecer se na reparação percutânea com o MC a não execução da anuloplastia teria o mesmo efeito. Por ultimo, apesar da regurgitação residual ser

maior nos pacientes sujeitos ao MC, ficou por determinar se tal teria um impacto negativo nos resultados a longo prazo.

Com a divulgação dos resultados finais do estudo EVEREST II (48) foi possível responder às questões previamente colocadas, assim como retirar novas e importantes conclusões.

Os sobreviventes em ambos os grupos demonstraram uma redução significativa da RM do início do estudo aos 12 meses, estendendo-se aos 5 anos. Da mesma forma, as melhorias nos sintomas de IC e dimensões do VE permaneceram estáveis ao longo dos 5 anos de seguimento, demonstrando a durabilidade da reparação da VM com as abordagens cirúrgicas e percutâneas. Estes dados permitiram concluir que a não execução da anuloplastia não afeta a durabilidade do reparo percutâneo e que uma regurgitação residual maior nos pacientes do grupo MC não influencia negativamente os resultados.

Ao fim dos 5 anos de seguimento a eficácia (sobrevivência sem necessidade de cirurgia por disfunção da VM e ausência de RM 3+ ou 4+) foi 44.2% no grupo MC e 64.3% no grupo cirúrgico ($p = 0.01$). Não houve diferenças significativas na mortalidade entre a cirurgia e a reparação percutânea (20.8% vs. 26.8%; $p = 0.36$). Contudo, a necessidade de reintervenção, assim como a RM 3+ ou 4+ foram mais frequentes no grupo de reparação percutânea, respetivamente: 27.9% vs. 8.9% ($p = 0.003$) e 12.3% vs. 1.8% ($p = 0.02$).

Após análise aprofundada constatou-se que a necessidade de cirurgia para a RM residual nos pacientes tratados pela via percutânea era mais frequente durante o primeiro ano de seguimento. Mais precisamente, as falhas ocorreram na sua maioria nos primeiros 6 meses com 78% das cirurgias após a reparação percutânea ocorrendo durante esse período. A maior parte foi devida à uma redução inadequada da RM durante o procedimento percutâneo ou à fixação do dispositivo em um único folheto. A partir dos 6 meses até aos 5 anos não houve diferenças na taxa de ausência de necessidade de cirurgia por disfunção da VM (77.7% no grupo percutâneo vs. 76.2% no grupo cirúrgico; $p = 0.77$).

Apesar da importância do estudo, certas limitações influenciaram os resultados obtidos. Como referido anteriormente, 20% dos pacientes do grupo percutâneo necessitaram de cirurgia por disfunção da VM durante os primeiros 12 meses de seguimento. As causas para a realização de cirurgia nesses pacientes foram: impossibilidade de implantar o dispositivo percutâneo (46%), RM grau 3+ ou 4+ após fixação do MC em um único folheto (24.3%), RM grau 3+ ou 4+ após implantação do MC antes da alta hospitalar (13.5%), RM grau 3+ ou 4+ depois da alta hospitalar apesar da fixação do MC em ambos os folhetos (8.1%) e sintomas (8.1%) (45). Analisando as causas que levaram à cirurgia nos pacientes do grupo MC é possível aferir que a maioria foi devido a aspetos relacionados com a execução da técnica. O estudo EVEREST começou quando a experiência com esta nova tecnologia encontrava-se ainda numa fase muito inicial e como consequência os resultados foram fortemente influenciados pela curva de aprendizagem. Tanto a taxa de sucesso imediato como a taxa de fixação do dispositivo em ambos os folhetos melhoraram significativamente em registos

mais recentes, com taxas atuais de sucesso imediato excedendo os 95% e taxas de fixação do dispositivo em um único folheto de apenas 1% (48).

O estudo tem ainda outras limitações que merecem ser mencionadas. Os pacientes tratados eram relativamente saudáveis, não eram muito idosos e apresentavam uma boa FE. Estes pacientes não são representativos da população submetida ao MC no mundo real, pois a maioria são idosos com múltiplas comorbidades e baixa FE. Adicionalmente, em contraste com o observado no estudo EVEREST, o MC é na grande maioria dos casos usado no tratamento da RM funcional e não na RM degenerativa. Outra limitação foi o facto de o estudo envolver apenas pacientes candidatos à cirurgia enquanto no mundo real a maioria dos pacientes sujeitos ao MC apresenta critérios de exclusão para a cirurgia ou alto risco cirúrgico (3, 17).

8.2.1.3 EVEREST II HRR

A observação que o MC pudesse ser um tratamento efetivo em indivíduos mais velhos e naqueles com disfunção do VE levou à sua investigação em pacientes considerados não aptos para a cirurgia convencional (1).

O HRR (*High Risk Registry*) (49), um braço do estudo EVEREST II, avaliou a segurança e eficácia do dispositivo MC em pacientes com RM significativa (3+ a 4+) e alto risco de mortalidade cirúrgica. A maioria dos pacientes era do sexo masculino, tinha mais de 75 anos e apresentava história de doença arterial coronária. Todos tinham ICC. Adicionalmente, mais de metade tinha história de cirurgia cardíaca prévia. Oitenta e nove por cento encontrava-se na classe funcional III ou IV NYHA. Cinquenta e nove por cento apresentava RM funcional e 41% RM orgânica. Um grupo de pacientes com graus similares de RM, riscos e comorbidades, tratados com os cuidados padronizados foram analisados retrospectivamente para comparar a sobrevida aos 30 dias e ao fim de 1 ano.

A TM aos 30 dias no grupo HRS foi significativamente inferior à prevista para a cirurgia da VM. Não houve diferenças na TM entre o grupo HRS e o grupo de controlo, sugerindo não haver desvantagens na execução do tratamento com o MC em pacientes de alto risco. Contudo, ao fim de 1 ano a sobrevida foi significativamente maior no grupo HRS após o procedimento MC comparativamente ao grupo de controlo (76.4% vs. 55.3%, $p = 0.047$). Adicionalmente, o tratamento com o MC resultou em redução da gravidade da RM (redução para o grau ≤ 2 + em 78% dos pacientes), diminuição da classe funcional da NYHA, diminuição do volume telesistólico e telediastólico do VE e diminuição das dimensões do anel mitral, tanto nos pacientes com RM funcional como RM orgânica. O número de admissões por ICC também foi significativamente reduzido, de 42% nos 12 meses que antecederam o procedimento MC para 16% ($p < 0,02$) nos 12 meses após o procedimento, uma redução de 45%.

Os resultados demonstraram que os pacientes que não são candidatos adequados à cirurgia podem ser tratados com sucesso com o sistema MC. O tratamento provou ser capaz de reduzir o grau de RM com uma TM processual menor do que a prevista para o tratamento cirúrgico e uma TM aos 30 dias não superior à do grupo de controlo. Adicionalmente, a TM ao fim de 1 ano no grupo HRS foi reduzida quando comparada com o grupo de controlo. O estudo HRS foi pioneiro ao

demonstrar claramente que o MC é capaz de influenciar positivamente o prognóstico dos pacientes de alto risco (3).

8.2.2 Estudo ACCESS-EU

O ACCESS-EU (*ACCESS-Europe A Two Phase Observational Study of the MitraClip System in Europe*) (50) corresponde a um extenso estudo prospectivo Europeu realizado após a aprovação do MC, cujos principais objetivos eram fornecer dados sobre a segurança e eficácia do procedimento num contexto que retratasse a realidade observada na Europa. Um total de 567 pacientes de alto risco com RM significativa (grau 3+ a 4+) foram submetidos ao MC em 14 hospitais europeus. A grande maioria dos pacientes era altamente sintomática, com 84.9% na classe funcional III ou IV NYHA. Muitos apresentavam disfunção do VE, sendo que a maioria apresentava FE \leq 40% na altura do procedimento. A idade média era 74 anos e os pacientes apresentavam um risco cirúrgico muito elevado. A maior parte dos pacientes tinha RM funcional (77%) e apresentava múltiplas comorbilidades, incluindo doença arterial coronária, hipertensão arterial, fibrilhação auricular e doença renal.

A implantação bem-sucedida do dispositivo foi conseguida em 99.6% dos casos. No momento da alta hospitalar, a grande maioria dos pacientes (91.2%) obteve redução da regurgitação para o grau \leq 2+ e 50.9% apresentou redução para o grau \leq 1+. Em contrapartida, apenas 9% dos pacientes apresentava regurgitação \geq 3+ no momento da alta, uma melhoria considerável em relação a relatos mais antigos refletindo a experiência acumulada e o aperfeiçoamento da técnica. A taxa de cirurgia valvular aos 12 meses por falha na reparação com o MC foi 6.3%, muito menor do que a registada no EVEREST II (20%). Aos 12 meses, a gravidade da regurgitação continuava reduzida em comparação com a medição inicial, com 78.9% dos pacientes apresentando regurgitação $<$ 3+/4+. Houve ainda uma melhoria significativa na classe funcional da NYHA, com 71.4% dos pacientes na classe I ou II. O teste da marcha de 6 minutos melhorou e a qualidade de vida também.

A população estudada no ACCESS-EU é diferente da estudada no EVEREST II. Neste último, os pacientes eram mais jovens, com uma média de 67 anos de idade, e menos sintomáticos, com 52% dos pacientes na classe III ou IV NYHA. Para além disso, a distribuição etiológica da RM era a oposta da verificada no ACCESS-EU, com 73.4% dos pacientes apresentando RM degenerativa. A FE do VE encontrava-se preservada na maioria dos casos e os pacientes apresentavam menos comorbilidades. Em contrapartida, a população do ACCESS-EU apresentava considerável sobreposição com a do EVEREST II *High Risk Registry*. Em ambos, a população era constituída por elementos com idades mais avançadas, múltiplas comorbilidades e sob alto risco cirúrgico. A regurgitação funcional era predominante e os pacientes frequentemente sintomáticos.

O estudo ACCESS-EU demonstrou que a maioria dos pacientes atualmente tratados com o MC na Europa possui um perfil de alto risco cirúrgico, são bastante idosos e principalmente afetados por RM funcional. Apesar disso, o procedimento demonstrou ser seguro, com baixas taxas de eventos adversos. O estudo demonstrou ainda uma melhoria clinicamente significativa da RM, do estado funcional e da qualidade de vida após o procedimento. Concluiu-se que a terapia com o MC é eficaz

na maioria dos pacientes, com melhoria sustentada e significativa do estado hemodinâmico e funcional.

9. Conclusão

Com o progressivo aumento da esperança média de vida nos países desenvolvidos, a carga da doença cardíaca valvular e os seus custos económicos associados têm vindo a aumentar acentuadamente. A regurgitação mitral é atualmente a doença valvular com maior prevalência nesses países. A regurgitação mitral significativa afeta 6% dos indivíduos com idades superiores a 65 anos e 10% daqueles com mais de 75 anos (51, 52). Quando não tratada, a regurgitação mitral severa apresenta uma taxa de mortalidade anual que pode chegar aos 5% e leva ao aparecimento de dispneia progressiva, dilatação da aurícula esquerda, fibrilhação auricular permanente, dilatação e disfunção do ventrículo esquerdo originando insuficiência cardíaca sistólica e diastólica (21).

O tratamento da regurgitação mitral é complexo e depende da causa, fisiopatologia, história natural e eficácia prevista do tratamento (52). As alterações demográficas em direção ao envelhecimento contínuo da população desafiam os sistemas de saúde mundiais a desenvolverem opções de tratamento adequadas para os idosos (53).

Na regurgitação mitral primária o tratamento é geralmente focado na correção mecânica da disfunção valvular (8). As guidelines da *American College of Cardiology/American Heart Association* e *European Society of Cardiology* recomendam a cirurgia na regurgitação mitral severa aquando do aparecimento de sintomas ou após o desenvolvimento de dilatação do ventrículo esquerdo (diâmetro telesistólico > 40/45 mm) ou disfunção do ventrículo esquerdo (FEVE 30-60%) (15).

Apesar da inexistência de comparação randomizada entre os resultados da substituição e reparação cirúrgica da VM, a última constitui o tratamento de eleição para a regurgitação mitral degenerativa severa apresentando inúmeras vantagens sobre a substituição valvular (26, 28, 54). Dentro das vantagens da reparação destaca-se a menor mortalidade perioperatória, melhor sobrevida, melhor preservação da função ventricular, excelente durabilidade a longo prazo (a taxa de reoperação após reparação é semelhante à da substituição, 20% ao fim de 20 anos), preservação do aparelho mitral nativo e ausência de anticoagulação permanente, necessária em caso de substituição por prótese mecânica, e complicações hemorrágicas associadas (1, 2).

A probabilidade de reparação duradoura depende da anatomia da válvula, experiência do cirurgião e condição do paciente (26). Na atualidade, excelentes resultados são obtidos em centros de referencia, com reparações eficazes e duradouras em mais de 95% dos pacientes e taxas de mortalidade inferiores a 1% (14, 54). Os resultados a longo prazo são significativamente superiores quando a reparação da válvula é feita atempadamente, permitindo preservar tanto a qualidade como a quantidade de vida e restaurando-os para valores idênticos aos da população geral (17, 28). Em contrapartida, verifica-se uma menor sobrevida tardia em pacientes com descompensação hemodinâmica (insuficiência cardíaca, depressão da função ventricular, hipertensão pulmonar e arritmias) (28). Em conjunto, essas observações levaram a que os algoritmos de tratamento fossem redefinidos nos últimos anos. Atualmente, as guidelines internacionais recomendam a estratificação de risco e intervenções precoces e é expectável que durante os próximos anos se

passa a operar de forma mais consistente os pacientes assintomáticos com regurgitação mitral severa (14, 54).

Nos casos em que a reparação não é possível há indicação para a substituição da válvula. As técnicas atuais que permitem a substituição com conservação dos folhetos e do sistema subvalvular devem ser privilegiadas uma vez que preservam a função do ventrículo esquerdo e melhoram o prognóstico (26, 42).

O tratamento médico nestes pacientes não é eficaz e, apesar dos bloqueadores betas-adrenérgicos e inibidores da enzima de conversão da angiotensina serem capazes de melhorar os sintomas após o desenvolvimento de insuficiência cardíaca, não devem atrasar a realização da cirurgia (54).

A regurgitação mitral secundária é primariamente uma doença do ventrículo esquerdo, assim a terapia médica adequada é mandatória e deve ser a primeira etapa do tratamento. A revascularização coronária e a terapia de ressincronização cardíaca deverão ser igualmente realizadas conforme as indicações apropriadas (26). Nestes doentes, a terapia com inibidor da enzima de conversão da angiotensina, bloqueador beta-adrenérgico e marca-passo biventricular demonstrou ser capaz de reduzir o grau da regurgitação mitral e melhorar a taxa de sobrevivência (4). Se a regurgitação mitral severa e os sintomas persistirem apesar da terapia médica adequada, medidas adicionais deverão ser tomadas atempadamente e apenas a intervenção cirúrgica será capaz de restaurar completamente a sobrevivência normal (4, 26). Dessa forma, a reparação ou substituição valvular é uma opção final de tratamento comum tanto à regurgitação mitral primária como secundária (55). Contudo, o tratamento cirúrgico da regurgitação mitral funcional está menos bem estabelecido, os resultados são inferiores e as indicações e técnicas cirúrgicas não são sustentadas por evidências científicas robustas (2, 28).

Apesar da disponibilidade do reparo valvular, com frequência o risco cirúrgico é muito alto ou até mesmo proibitivo (2). No *European Heart Survey on valvular heart disease*, 49% dos pacientes que apresentavam regurgitação mitral severa e sintomática não foram submetidos à cirurgia, essencialmente devido a idade avançada, diminuição da função sistólica do ventrículo esquerdo ou outras comorbilidades (9). Existem ainda relatos que menos de 30% dos pacientes idosos com regurgitação mitral significativa são tratados com reparação ou substituição cirúrgica da válvula (20). Isso traduz-se num subgrupo de pacientes sintomáticos, idosos, frágeis, com múltiplas comorbilidades e história prévia de procedimentos cardíacos e/ou instabilidade hemodinâmica (2).

Tradicionalmente, esses pacientes apresentavam opções limitadas de tratamento acabando por ser frequentemente referenciados aos cuidados paliativos (55). A taxa de mortalidade neste subgrupo atinge 50% aos 5 anos de seguimento e até 90% dos que sobrevivem apresenta pelo menos uma hospitalização por insuficiência cardíaca nesse mesmo período (21, 52). Perante estes dados, torna-se evidente que opções alternativas de tratamento precisam ser exploradas para esses pacientes (9).

Nesse sentido, as abordagens percutâneas surgiram durante a última década como uma opção terapêutica viável e menos invasiva para pacientes com alto risco cirúrgico (56). O MitraClip

é atualmente a única abordagem percutânea disponível com aprovação. Recentemente, vários estudos demonstraram o benefício terapêutico do MitraClip em pacientes com risco cirúrgico alto ou proibitivo e regurgitação mitral degenerativa ou funcional (11, 15). O MitraClip permite evitar os efeitos adversos associados à circulação extracorpórea e à cirurgia cardíaca aberta. Está associado a uma recuperação mais rápida com menor tempo de hospitalização, apresenta uma mortalidade negligenciável, baixas taxas de complicações e resulta em redução significativa da regurgitação mitral, com melhoria na capacidade funcional e, mais importante, na qualidade de vida (11, 15, 57). A curva de aprendizagem sugere que esse procedimento deve ser realizado em centros de excelência com capacidades técnicas e cirúrgicas reconhecidas no âmbito da patologia valvular mitral (57). As guidelines europeias recomendam o MitraClip tanto para a regurgitação mitral funcional como degenerativa, sendo a primeira a indicação mais frequente representando 65 a 75% dos casos na Europa (11, 26). Nos Estados Unidos, o MitraClip está atualmente aprovado apenas para o tratamento da regurgitação mitral degenerativa (11).

Dispositivos adicionais em desenvolvimento para a reparação e substituição percutânea da VM deverão complementar a cirurgia cardíaca convencional como opções terapêuticas nos próximos 5 a 10 anos (55). É importante enfatizar que as novas técnicas percutâneas não se destinam a substituir as técnicas cirúrgicas em pacientes de baixo risco que sejam bons candidatos à cirurgia (56).

Paralelamente às opções terapêuticas atuais e em desenvolvimento, a diversidade de características de cada paciente bem como dos mecanismos de regurgitação resultam num processo complexo de tomada de decisão quanto à avaliação, *timing* e adequação do tratamento. Recomenda-se uma abordagem adaptada individualmente, sendo a avaliação detalhada do doente e da patologia valvular essenciais à utilização correta e apropriada das terapêuticas médicas, cirúrgicas e percutâneas. É importante ter em atenção à possibilidade de intervenções fúteis. Certos pacientes não beneficiam de intervenções cirúrgicas ou percutâneas e nesses casos, uma abordagem conservadora com prestação de cuidados paliativos poderá ser a mais apropriada (54, 55).

10. Referências Bibliográficas

1. Bhamra-Ariza P, Muller DW. The MitraClip experience and future percutaneous mitral valve therapies. *Heart Lung Circ.* 2014;23(11):1009-19.
2. Ansari MT, Ahmadzai N, Coyle K, Coyle D, Moher D. Mitral Valve Clip for Treatment of Mitral Regurgitation: An Evidence-Based Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2015;15(12):1-104.
3. Maisano F, Alamanni F, Alfieri O, Bartorelli A, Bedogni F, Bovenzi FM, et al. Transcatheter treatment of chronic mitral regurgitation with the MitraClip system: an Italian consensus statement. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2014;15(3):173-88.
4. Perrucci GL, Zanobini M, Gripari P, Songia P, Alshaikh B, Tremoli E, et al. Pathophysiology of Aortic Stenosis and Mitral Regurgitation. *Compr Physiol.* 2017;7(3):799-818.
5. Otto CM. Heartbeat: afterload is high (not low) in chronic mitral regurgitation! *Heart.* 2017;103(8):565-6.
6. Chrissoheris M, Halapas A, Nikolaou I, Boumboulis N, Pattakos S, Spargias K. The Abbott Vascular MitraClip: Patient Selection and How to Obtain the Best Outcomes. *Hellenic J Cardiol.* 2015;56 Suppl A:31-8.
7. Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S, von Bardeleben RS, Beucher H, Butter C, et al. Percutaneous interventional mitral regurgitation treatment using the Mitra-Clip system. *Clin Res Cardiol.* 2014;103(2):85-96.
8. Vesely MR, Benitez RM, Robinson SW, Collins JA, Dawood MY, Gammie JS. Surgical and Transcatheter Mitral Valve Repair for Severe Chronic Mitral Regurgitation: A Review of Clinical Indications and Patient Assessment. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(12).
9. Bertog SC, Franke J, Steinberg DH, Wunderlich N, Sievert H. Percutaneous approaches to mitral valve regurgitation. *Herz.* 2012;37(2):172-82.
10. Rogers JH, Franzen O. Percutaneous edge-to-edge MitraClip therapy in the management of mitral regurgitation. *Eur Heart J.* 2011;32(19):2350-7.
11. Deuschl F, Schofer N, Lubos E, Blankenberg S, Schäfer U. Critical evaluation of the MitraClip system in the management of mitral regurgitation. *Vascular Health and Risk Management.* 2016;12:1-8.
12. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J.* 2012;33(19):2451-96.
13. Coutinho GF, Antunes MJ. Mitral valve repair for degenerative mitral valve disease: surgical approach, patient selection and long-term outcomes. *Heart.* 2017.
14. Nishimura RA, Vahanian A, Eleid MF, Mack MJ. Mitral valve disease--current management and future challenges. *Lancet.* 2016;387(10025):1324-34.
15. Athappan G, Raza MQ, Kapadia SR. MitraClip Therapy for Mitral Regurgitation: Primary Mitral Regurgitation. *Interv Cardiol Clin.* 2016;5(1):71-82.
16. van Rosendaal PJ, Katsanos S, Kamperidis V, Roos CJ, Scholte AJ, Schaliij MJ, et al. New insights on Carpentier I mitral regurgitation from multidetector row computed tomography. *Am J Cardiol.* 2014;114(5):763-8.
17. Fam NP, Ross HJ, Verma S. Mitral clip - looking back and moving forward. *Curr Opin Cardiol.* 2016;31(2):169-75.

18. de Marchena E, Badiye A, Robalino G, Junttila J, Atapattu S, Nakamura M, et al. Respective prevalence of the different carpentier classes of mitral regurgitation: a stepping stone for future therapeutic research and development. *J Card Surg.* 2011;26(4):385-92.
19. Sarraf M, Feldman T. Percutaneous intervention for mitral regurgitation. *Heart Fail Clin.* 2015;11(2):243-59.
20. Alsidawi S, Effat M, Helmy T. Advances in interventional cardiology: MitraClip. *J Thromb Thrombolysis.* 2014;38(2):260-8.
21. Kelley C, Lazkani M, Farah J, Pershad A. Percutaneous mitral valve repair: A new treatment for mitral regurgitation. *Indian Heart J.* 2016;68(3):399-404.
22. Ahmed MI, McGiffin DC, O'Rourke RA, Dell'Italia LJ. Mitral regurgitation. *Curr Probl Cardiol.* 2009;34(3):93-136.
23. Benjamin MM, Smith RL, Grayburn PA. Ischemic and functional mitral regurgitation in heart failure: natural history and treatment. *Curr Cardiol Rep.* 2014;16(8):517.
24. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic Mitral Regurgitation. *Circulation.* 2001;103(13):1759.
25. Carabello BA. The current therapy for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(5):319-26.
26. Vahanian A, Iung B. Mitral regurgitation. Timing of surgery or interventional treatment. *Herz.* 2016;41(1):3-9.
27. Pierard LA, Carabello BA. Ischaemic mitral regurgitation: pathophysiology, outcomes and the conundrum of treatment. *Eur Heart J.* 2010;31(24):2996-3005.
28. Pozzoli A, De Bonis M, Alfieri O. Mitral valve repair. *F1000Research.* 2016;5:F1000 Faculty Rev-326.
29. Ojo A, Tariq S, Harikrishnan P, Iwai S, Jacobson JT. Cardiac Resynchronization Therapy for Heart Failure. *Interventional Cardiology Clinics.* 6(3):417-26.
30. Pregowski J, Witkowski A. Percutaneous treatment of mitral regurgitation with MitraClip device. *Postępy w Kardiologii Interwencyjnej = Advances in Interventional Cardiology.* 2013;9(4):383-9.
31. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *The Lancet.* 373(9672):1382-94.
32. Otto CM. Evaluation and Management of Chronic Mitral Regurgitation. *New England Journal of Medicine.* 2001;345(10):740-6.
33. Harb SC, Griffin BP. Mitral Valve Disease: a Comprehensive Review. *Curr Cardiol Rep.* 2017;19(8):73.
34. David TE, Ivanov J, Armstrong S, Rakowski H. Late outcomes of mitral valve repair for floppy valves: Implications for asymptomatic patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(5):1143-52.
35. Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, Stefano PL, Torracca L, Oppizzi M, et al. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122(4):674-81.
36. Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Schaff HV, Orszulak TA, Bailey KR, Frye RL. Echocardiographic prediction of survival after surgical correction of organic mitral regurgitation. *Circulation.* 1994;90(2):830.

37. Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA, Bailey KR, Tajik AJ, et al. Impact of preoperative symptoms on survival after surgical correction of organic mitral regurgitation: rationale for optimizing surgical indications. *Circulation*. 1999;99(3):400-5.
38. Yanagawa B, Latter D, Verma S. Year in review: mitral valve surgery. *Curr Opin Cardiol*. 2016;31(2):148-53.
39. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *Circulation*. 2014.
40. Magne J, Senechal M, Mathieu P, Dumesnil JG, Dagenais F, Pibarot P. Restrictive annuloplasty for ischemic mitral regurgitation may induce functional mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(17):1692-701.
41. Hung J, Papakostas L, Tahta SA, Hardy BG, Bollen BA, Duran CM, et al. Mechanism of recurrent ischemic mitral regurgitation after annuloplasty: continued LV remodeling as a moving target. *Circulation*. 2004;110(11 Suppl 1):li85-90.
42. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(12):1231-48.
43. LaPar DJ, Kron IL. Should all ischemic mitral regurgitation be repaired? When should we replace? *Current opinion in cardiology*. 2011;26(2):113-7.
44. Wan B, Rahnavardi M, Tian DH, Phan K, Munkholm-Larsen S, Bannon PG, et al. A meta-analysis of MitraClip system versus surgery for treatment of severe mitral regurgitation. *Ann Cardiothorac Surg*. 2013;2(6):683-92.
45. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, et al. Percutaneous Repair or Surgery for Mitral Regurgitation. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(15):1395-406.
46. Inderbitzin DT, Taramasso M, Nietlispach F, Maisano F. Percutaneous Mitral Valve Repair with MitraClip: Patient and Valve Selection for Optimal Outcome. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(12):129.
47. Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R, et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(8):686-94.
48. Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, et al. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(25):2844-54.
49. Whitlow PL, Feldman T, Pedersen WR, Lim DS, Kipperman R, Smalling R, et al. Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair: the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(2):130-9.
50. Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schafer U, Hausleiter J, Butter C, et al. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(12):1052-61.
51. Sorajja P, Leon MB, Adams DH, Webb JG, Farivar RS. Transcatheter Therapy for Mitral Regurgitation Clinical Challenges and Potential Solutions. *Circulation*. 2017;136(4):404.
52. Regueiro A, Granada JF, Dagenais F, Rodes-Cabau J. Transcatheter Mitral Valve Replacement: Insights From Early Clinical Experience and Future Challenges. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(17):2175-92.
53. Deuschl F, Schofer N, Lubos E, Schirmer J, Conradi L, Treede H, et al. MitraClip-data analysis of contemporary literature. *J Thorac Dis*. 2015;7(9):1509-17.

54. Prendergast BD, De Bonis M. Valve Repair: A Durable Surgical Option in Degenerative Mitral Regurgitation. *Circulation*. 135. United States 2017. p. 423-5.
55. Vesely MR, Benitez RM, Robinson SW, Collins JA, Dawood MY, Gammie JS. Surgical and Transcatheter Mitral Valve Repair for Severe Chronic Mitral Regurgitation: A Review of Clinical Indications and Patient Assessment. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*. 2015;4(12):e002424.
56. Grasso C, Capodanno D, Tamburino C, Ohno Y. Current Status and Clinical Development of Transcatheter Approaches for Severe Mitral Regurgitation. *Circulation Journal*. 2015;79(6):1164-71.
57. Magruder JT, Crawford TC, Grimm JC, Fredi JL, Shah AS. Managing mitral regurgitation: focus on the MitraClip device. *Med Devices (Auckl)*. 2016;9:53-60.