

Avaliação de manejo da insuficiência valvar mitral a partir de estudos clínicos randomizados: uma revisão integrativa

Assessment of management of mitral valve insufficiency from randomized clinical studies: an integrative review

Evaluación del tratamiento de la insuficiencia valvular mitral basada en ensayos clínicos aleatorizados: una revisión integradora

DOI:10.34119/bjhrv7n2-272

Originals received: 03/01/2024

Acceptance for publication: 03/22/2024

Luciano Logrado Peixoto Júnior

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Zarns

Endereço: Salvador, Bahia, Brasil

E-mail: logrado_peixoto@hotmail.com

Giovanna Souza Filardi

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Zarns

Endereço: Salvador, Bahia, Brasil

E-mail: filardisouzagiovanna@gmail.com

Maria Luísa Chagas de Medeiros

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Zarns

Endereço: Salvador, Bahia, Brasil

E-mail: marialuisachagas@icloud.com

Camila Seixas Menezes

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Zarns

Endereço: Salvador, Bahia, Brasil

E-mail: camilaseixasmenezes@gmail.com

Fernanda Pereira Ramos

Especialista em Análises Clínicas e Gestão Laboratorial, Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Zarns

Endereço: Salvador, Bahia, Brasil

E-mail: fernandapramos@hotmail.com

Leandro Lorrان Santos Oliveira

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Zarns

Endereço: Salvador, Bahia, Brasil

E-mail: leandrolorr@hotmail.com

Ana Flávia Andrade Alves Santos
Graduanda em Medicina
Instituição: Faculdade Zarns
Endereço: Salvador, Bahia, Brasil
E-mail: ana_flavia_884@hotmail.com

Fernanda Carvalho de Azevedo
Graduanda em Medicina
Instituição: Faculdade Zarns
Endereço: Salvador, Bahia, Brasil
E-mail: medfernanda@hotmail.com

Vanessa de Abreu Araújo
Graduanda em Medicina
Instituição: Faculdade Zarns
Endereço: Salvador, Bahia, Brasil
E-mail: nesbreu@icloud.com

Víviam Iasmin Oliveira Queiroz
Graduanda em Medicina
Instituição: Faculdade Zarns
Endereço: Salvador, Bahia, Brasil
E-mail: viviam_yasmin@hotmail.com

Erica Santos Dias Costa
Graduanda em Medicina
Instituição: Faculdade Zarns
Endereço: Salvador, Bahia, Brasil
E-mail: ericadias@uol.com.br

Larissa Bonifácio Andrade Carvalho Portela
Graduanda em Medicina
Instituição: Faculdade Zarns
Endereço: Salvador, Bahia, Brasil
E-mail: larissabacarvalho@hotmail.com

Andrew Pereira da Silva
Graduando em Medicina
Instituição: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
Endereço: Caruaru, Pernambuco, Brasil
E-mail: andrew.pereira@ufpe.br

RESUMO

A insuficiência valvar mitral ou regurgitação mitral é uma condição caracterizada pela reversão do fluxo sanguíneo do ventrículo esquerdo para o átrio esquerdo, que apresenta uma prevalência em torno de 11% em pacientes com idade maior que 75 anos, sendo uma condição de grande impacto para a saúde pública global. O presente estudo de revisão buscou avaliar novas abordagens terapêuticas para a insuficiência valvar mitral, documentadas por meio de ensaios clínicos randomizados. Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa realizada por meio da base de dados PubMed, que levou em consideração os seguintes critérios de inclusão: testes

controlados e randomizados; artigos publicados no último ano (2023-2024); que possuíam texto completo disponível e que abordassem acerca do manejo da insuficiência valvar mitral. Ficou constatado que uma titulação precoce de hidralazina, em conjunto com o tratamento convencional, apresenta boa tolerabilidade e segurança em pacientes com regurgitação mitral grave, desde que administrada sem pré-carga inadequada. Além disso, verificou-se que a minitoracotomia apresenta resultados de eficácia e segurança semelhantes com a esternotomia em relação ao reparo da valva mitral, o que demonstra novas opções para o manejo de pacientes com regurgitação mitral degenerativa.

Palavras-chave: tratamento, insuficiência valvar mitral, estudo clínico randomizado.

ABSTRACT

Mitral valve insufficiency or mitral regurgitation is a condition characterized by the reversal of blood flow from the left ventricle to the left atrium, which has a prevalence of around 11% in patients over 75 years of age, being a condition of great impact for global public health. The present review study sought to evaluate new therapeutic approaches for mitral valve insufficiency, documented through randomized clinical trials. This is an integrative review research carried out using the PubMed database, which took into account the following inclusion criteria: controlled and randomized tests; articles published in the last year (2023-2024); that had full text available and that addressed the management of mitral valve insufficiency. It was found that an early titration of hydralazine, in conjunction with conventional treatment, presents good tolerability and safety in patients with severe mitral regurgitation, as long as it is administered without inadequate preload. Furthermore, it was found that minithoracotomy presents similar efficacy and safety results with sternotomy in relation to mitral valve repair, which demonstrates new options for the management of patients with degenerative mitral regurgitation.

Keywords: treatment, mitral valve insufficiency, randomized clinical study.

RESUMEN

La insuficiencia de la válvula mitral o regurgitación mitral es una enfermedad caracterizada por la inversión del flujo sanguíneo del ventrículo izquierdo a la aurícula izquierda. Tiene una prevalencia de alrededor del 11% en pacientes mayores de 75 años y tiene un gran impacto en la salud pública mundial. Este estudio de revisión procuró evaluar los nuevos enfoques terapéuticos para la insuficiencia valvular mitral, documentados mediante ensayos clínicos aleatorios. Se trata de una revisión integradora realizada mediante la base de datos PubMed, que tuvo en cuenta los siguientes criterios de inclusión: ensayos controlados aleatorizados; artículos publicados en el último año (2023-2024); que tuvieran el texto completo disponible y que abordaran el tratamiento de la insuficiencia de la válvula mitral. Se encontró que la titulación precoz de hidralazina, junto con el tratamiento convencional, tiene buena tolerabilidad y seguridad en pacientes con regurgitación mitral grave, siempre que se administre sin precarga inadecuada. Además, se observó que la minitoracotomía presentaba resultados de eficacia y seguridad similares a los de la esternotomía en cuanto a la reparación de la válvula mitral, lo que demuestra la existencia de nuevas opciones para el tratamiento de los pacientes con regurgitación mitral degenerativa.

Palabras clave: tratamiento, insuficiencia valvular mitral, ensayo clínico aleatorizado.

1 INTRODUÇÃO

A insuficiência valvar mitral ou regurgitação mitral é uma condição caracterizada pela reversão do fluxo sanguíneo do ventrículo esquerdo para o átrio esquerdo, o que ocorre na fase sistólica do ciclo cardíaco. Tal patologia ainda é um problema significativo na saúde cardiovascular mundialmente. Destaca-se que o aparelho valvar mitral é uma estrutura complexa e dinâmica, a qual é composta pelo anel mitral, dois folhetos, cordas e músculos papilares, que são circundados por anatomia complexa no átrio esquerdo e no ventrículo esquerdo. Assim, quando ocorre interrupção da integridade estrutural ou do mecanismo funcional desta arquitetura, com ou sem o envolvimento das estruturas circundantes, desencadeia a regurgitação mitral (EL SABBAGH; REDDY; NISHIMURA; 2018; SILBINGER; 2012).

A regurgitação mitral é uma das doenças valvares cardíacas mais comuns em todo o mundo, afetando mais de 175 milhões de pessoas (PERRUCCI et al., 2017; SANDOVAL; SORAJJA; HARRIS, 2018). Apesar dessa condição apresentar prevalência na população geral que possui menos de 45 anos em 1%, pode chegar até 11% na população com idade maior que 75 anos. Essa prevalência apresenta tendência de crescimento em razão do aumento da proporção da população geriátrica globalmente (NKOMO et al., 2006; VAN MIEGHEM et al., 2010).

Quando apresentada clinicamente, a RM apresenta uma evolução dramática, avançando de um quadro de descompensação clínica e hemodinâmica súbita sem etiologia clara, para ruptura de estruturas cardíacas, como o músculo papilar, secundária a infarto do miocárdio, trauma fechado do tórax e perfuração do folheto mitral, cenário que requer intervenção cardiovascular cirúrgica ou percutânea urgente como tratamento de escolha. Nesse âmbito, o sopro holossistólico típico da regurgitação mitral inicialmente pode evoluir rapidamente para sistólico precoce ou diminuído devido à equalização entre as pressões nos átrios e ventrículos esquerdos (ARCHONTAKIS et al., 2020; HAYASHI; MANTHA; HARADA, 2020; SARIC et al., 2018).

A evolução insidiosa da regurgitação mitral em muitos pacientes pode ocasionar dificuldade diagnóstica inicial em razão do caráter assintomático que a maioria dos pacientes com RM crônica apresentam inicialmente, manifestada sem qualquer sintoma específico que é acompanhada de um declínio progressivo do estado funcional e da modificação gradual das atividades exercidas (DE GEVIGNEY et al., 2007; FALK et al., 2017).

É nessa fase inicial da doença que intervenções como uma avaliação quantitativa seriada associadas apresentam impacto significativo na sobrevida e no resultado clínico desses pacientes. Por outro lado, o diagnóstico e tratamento tardio de quadros de RM crônica podem encontrar desafios na estabilização hemodinâmica, como débito cardíaco diminuído, hipotensão e choque cardiogênico, podendo ser necessária uma eventual intervenção corretiva da valva (DE GEVIGNEY et al., 2007; FALK et al., 2017).

Em pacientes sintomáticos, o uso combinado de agentes inotrópicos e vasopressores como os bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA), inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), antagonistas da aldosterona e betabloqueadores são indicados para retardar dilatação do ventrículo esquerdo, evitando a progressão da RM (ROSTAGNO; CARONE; STEFANO, 2017; TEPSUWAN et al 2019).

Ademais, condições críticas como a RM aguda podem necessitar, além do tratamento farmacológico, de intervenções cirúrgicas como reparo de valva mitral ou do uso de dispositivos de suporte mecânico, como bombas de balão intra-aórtico ou bombas cardíacas. Entretanto, não são todos os pacientes com diagnóstico de RM que se beneficiam da cirurgia corretiva da valva, percentual avaliado em 50% em razão de idade avançada e comorbidades associadas que impactam na disfunção do ventrículo esquerdo (ROSTAGNO; CARONE; STEFANO, 2017; TEPSUWAN et al 2019). Diante disso, o objetivo do presente estudo de revisão é avaliar novas abordagens terapêuticas para a insuficiência valvar mitral, documentadas por meio de ensaios clínicos randomizados.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa, realizada em março de 2024, por meio de uma busca avançada na base de dados PubMed. Para a seleção dos artigos na referida plataforma, foram utilizados os seguintes descritores a partir do Medical Subject Headings (MeSH): “Treatment” e “Mitral valve insufficiency”, e seus respectivos termos traduzidos na língua portuguesa: “Tratamento” e “Insuficiência valvar mitral”. Estes descritores foram relacionados através do Operador Booleano “AND”.

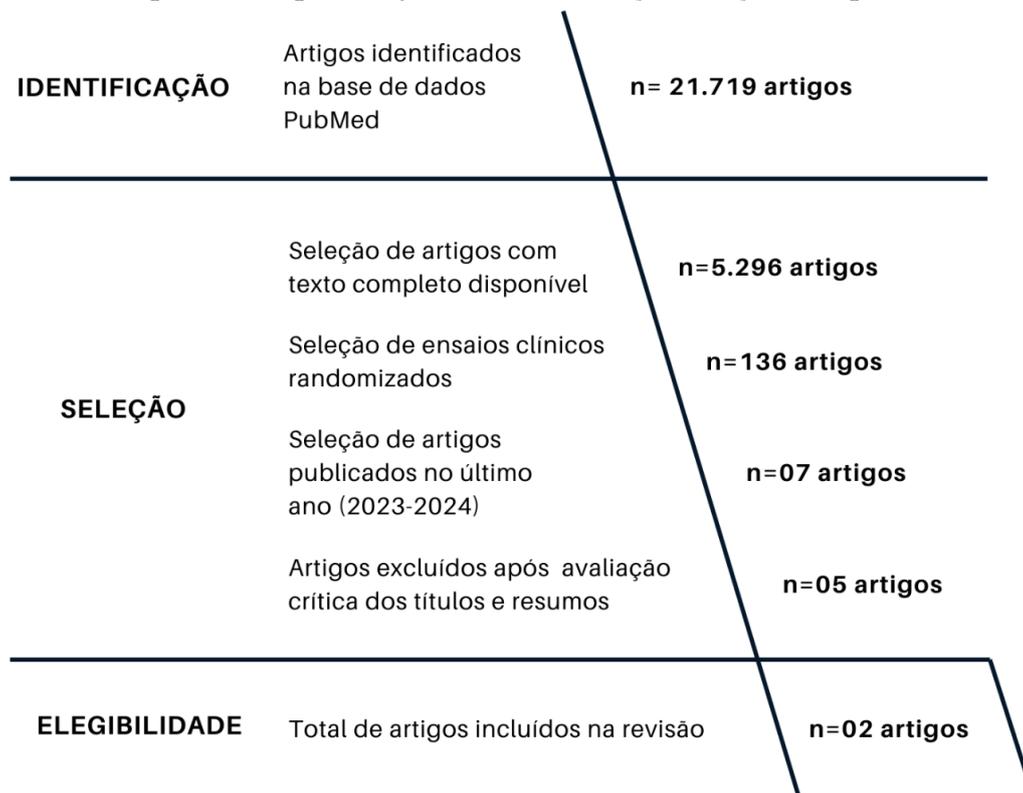
Os critérios de inclusão selecionados para a referida pesquisa são destacados a seguir: testes controlados e randomizados, em inglês “Randomized Controlled Trial”, com a possibilidade de uma análise homogênea do estudo; artigos publicados no último ano (2023-2024); que possuíam texto completo disponível, nos idiomas português, inglês ou espanhol e

que abordassem acerca do manejo da insuficiência valvar mitral. Foram excluídos artigos em duplicidade na base de dados e aqueles que não abordassem a temática analisada.

3 RESULTADOS

A partir da aplicação dos métodos de busca descritos, foram encontrados 21.719 artigos. Em seguida, foram aplicados os critérios de inclusão, na seguinte ordem: a partir da seleção de artigos com texto completo disponível, foram encontrados 5.296 artigos; ao serem selecionados testes controlados e randomizados, encontraram-se como resultado 136 artigos. Por fim, ao buscar-se por artigos publicados no último ano (2023-2024), foram encontrados 07 artigos. Com base em uma avaliação crítica dos títulos e resumos com base nos critérios de exclusão, foram selecionados 03 artigos, conforme esquematizado na figura 1, e que se encontram descritos na tabela 1.

Figura 1: Fluxograma de processo de identificação e seleção de artigos.



Fonte: autoral, com base na metodologia aplicada na pesquisa.

Tabela 1. Artigos selecionados para a revisão integrativa

Autor/Ano	Título	Objetivos	Tipo de Estudo	Método/Amostra	Principais Resultados
AKOWUAH et al., 2023	<i>Minithoracotomy vs Conventional Sternotomy for Mitral Valve Repair: A Randomized Clinical Trial</i>	Comparar a segurança e eficácia da minitoracotomia versus esternotomia da valva mitral em um estudo randomizado.	Ensaio clínico pragmático, multicêntrico, de superioridade e randomizado.	Os participantes eram adultos com regurgitação mitral degenerativa submetidos à cirurgia de reparo da valva mitral, os quais foram randomizados 1:1 com alocação oculta para receber minitoracotomia ou esternotomia para reparo da válvula mitral realizada por um cirurgião especialista.	A minitoracotomia não é superior à esternotomia na recuperação da função física às 12 semanas, sendo que a minitoracotomia atinge altas taxas e qualidade de reparo valvar e tem resultados de segurança semelhantes 1 ano após a esternotomia.
HSIAO et al., 2024	<i>Hydralazine combined with conventional therapy improved outcomes in severe systolic dysfunction and mitral regurgitation</i>	Investigar o efeito da titulação precoce da hidralazina combinada ao tratamento convencional na insuficiência cardíaca aguda com disfunção sistólica grave e regurgitação mitral (RM) significativa.	Estudo randomizado, prospectivo, aberto, unicêntrico.	No total, foram incluídos 408 pacientes (203 em tratamento convencional e 205 em hidralazina + tratamento convencional). O grupo hidralazina + tratamento convencional recebeu titulação crescente de hidralazina nos dias 1-5 da admissão índice combinada com medicamentos baseados em evidências ao longo do acompanhamento.	Quando administrado sem pré-carga inadequada, a combinação da titulação precoce da hidralazina com medicamentos baseados em evidências melhora o resultado em pacientes com disfunção sistólica grave e RM significativa, sendo seguro e bem tolerado.

Fonte: autoral, com base nas referências consultadas para a revisão integrativa.

4 DISCUSSÃO

Na prática clínica do mundo real, pacientes com insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção reduzida (ICFEr) frequentemente passam por subdosagem e descontinuação precoce de medicamentos utilizados em seu tratamento convencional como inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) e antagonista dos receptores mineralocorticoides. Essa realidade contraria diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) e do Colégio Americano de Cardiologia (ACC), as quais preconizam a administração dessas drogas somente após a estabilização do paciente, alívio da congestão e, caso seja possível, entre o intervalo compreendido após o restabelecimento da euvolemia do paciente e anterior à alta hospitalar do mesmo (HSIAO et al., 2024).

Em cenários onde há coexistência de IC e regurgitamento mitral (RM), há uma pior evolução das doenças que interagem entre si, o que impacta nas opções de tratamento existentes e na mortalidade desses pacientes, avaliada em até 2 anos pelo estudo *COAPT* que estudou essa variável em pacientes com ICFEr e RM grave (AKOWUAH et al., 2023; HSIAO et al., 2024). A razão desse pior desfecho parece estar relacionada à uma superestimulação simpática, frequentemente apresentada por esse público e que resulta em uma maior resistência vascular periférica capaz de prejudicar o débito cardíaco, ponto chave que merece cautela em pacientes com RM, uma vez que o uso de algumas medicações que deveriam auxiliar na pré-carga podem diminuir o volume sistólico e causar falência múltipla de órgãos (HSIAO et al., 2024).

Desse modo, recente estudo avaliou os efeitos que a titulação de hidralazina, um vasodilatador arterial, apresenta na estabilização precoce da IC e no encurtamento do período de tempo até o retorno da euvolemia em pacientes com ICFEr aguda e RM após o ajuste da pré-carga combinada com IECA, BRA e antagonista dos receptores mineralocorticoides. Para isso, 408 pacientes com sintomas de IC descompensada, fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) <35% e RM de graus moderado a grave foram incluídos e randomizados em grupos que continuaram o uso do tratamento convencional e serviram de controle (n = 203) e que além de continuar o tratamento convencional, receberam hidralazina em titulação crescente (n = 205) (HSIAO et al., 2024).

No grupo intervenção, a dose média de hidralazina foi de 191 mg inicialmente, no momento da admissão, e otimizada até 264 mg até o final do estudo. Além disso, todos os pacientes foram avaliados quanto aos desfechos que incluem morte cardiovascular e reinternação por IC e foram acompanhados por um período médio de 3,5 anos. Apesar dos resultados apresentados não evidenciarem diferenças entre os grupos quanto à avaliação dos

efeitos colaterais, houve redução significativa nos eventos cardiovasculares no grupo intervenção em comparação com o grupo controle (34,6% vs 51%), confirmando a segurança e a tolerabilidade que a titulação precoce de hidralazina, associada com o tratamento convencional, desde que seja administrada sem pré-carga inadequada em pacientes com ICFeR e RM significativa (HSIAO et al., 2024).

Para além do tratamento farmacológico, pacientes com RM, quando aptos, possuem como tratamento de escolha o reparo cirúrgico da valva mitral, procedimento que possui menor mortalidade e melhor preservação da função ventricular esquerda em comparação com a troca da valva mitral (AKOWUAH et al., 2023). No entanto, convencionalmente, essa cirurgia é realizada através da esternotomia completa, procedimento que permite, dentre outras vantagens uma flexibilidade das estratégias de acesso a valva, porém, devido seu caráter invasivo, também está associada a aumento de complicações pós-operatórias e atraso na recuperação física dos pacientes submetidos ao procedimento (AKOWUAH et al., 2023; HSIAO et al., 2024).

Desse modo, o recente estudo *UK Mini Mitral Trial* comparou a eficácia e a segurança de uma versão menos invasiva da esternotomia completa, a minitoracotomia na reparação da valva mitral em pacientes com RM. Esse procedimento, que permite uma abordagem minimamente invasiva guiada por videotoracostomia, é defendido por alguns cirurgiões que alegam redução no tempo de recuperação desses pacientes, complicações pós-operatórias, custos e tempo de internação hospitalar. Além disso, pacientes também se beneficiam dessa modalidade em razão de uma melhor recuperação física e estética, mas que em razão da falta de evidências de alta qualidade, recomendados por consensos e diretrizes, a adesão à minitoracotomia se encontra baixa em países como EUA e Reino Unido (AKOWUAH et al., 2023).

Desse modo, tal estudo multicêntrico incluiu 330 pacientes de 10 instituições de atendimento terciário do Reino Unido que apresentavam RM degenerativa elegível para cirurgia de reparo da valva mitral. Esses pacientes foram randomizados em grupos que diferiram quanto à técnica utilizada no reparo da valva. O grupo controle contou com 164 participantes que receberam esternotomia, ao passo que o grupo intervenção contou com 166 pacientes que foram submetidos à minitoracotomia. Ambos os participantes foram acompanhados ao longo de 12 semanas e avaliados principalmente quanto à funcionalidade física e retorno de atividades habituais, bem como a segurança da técnica (AKOWUAH et al., 2023).

Ao final desse período, não foram observadas diferenças significativas em ambos os grupos quanto aos critérios citados, demonstrando não haver uma relação de superioridade entre

as técnicas quando avaliada a recuperação física em até 12 semanas. Além disso, a minitoracotomia mostrou semelhanças com a esternotomia quanto às taxas e qualidades do reparo realizado na valva, evidenciando também a segurança da técnica que agora pode servir como evidência não só para tomada de decisões, como também para a atualização de diretrizes de tratamento na área (AKOWUAH et al., 2023).

5 CONCLUSÃO

A partir do presente estudo de revisão, ficou constatado que uma titulação precoce de hidralazina, em conjunto com o tratamento convencional, apresenta boa tolerabilidade e segurança em pacientes com regurgitação mitral grave, desde que administrada sem pré-carga inadequada. Além disso, verificou-se que a minitoracotomia apresenta resultados de eficácia e segurança semelhantes com a esternotomia em relação ao reparo da valva mitral, o que demonstra novas opções para o manejo de pacientes com regurgitação mitral degenerativa.

REFERÊNCIAS

- AKOWUAH, E. F. et al. Minithoracotomy vs conventional sternotomy for mitral valve repair: a randomized clinical trial. **Jama**, v. 329, n. 22, p. 1957-1966, 2023.
- ARCHONTAKIS, S. et al. A perforated mitral valve anterior leaflet aneurysm in a patient presenting with acute pulmonary oedema. **Hellenic Journal of Cardiology**, v. 61, n. 3, p. 226-228, 2020.
- DE GEVIGNEY, G. et al. The best of valvular heart disease in 2006. **Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux**, v. 100, p. 19-28, 2007.
- EL SABBAGH, A.; REDDY, Y. N.; NISHIMURA, R. A. Mitral valve regurgitation in the contemporary era: insights into diagnosis, management, and future directions. **JACC Cardiovascular Imaging**, v. 11, n. 4, p. 628-643, 2018.
- FALK, V. et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. **European Journal of Cardio-Thoracic Surgery**, v. 52, n. 4, p. 616-664, 2017.
- HAYASHI, A.; MANTHA, Y.; HARADA, R. Acute Mitral Regurgitation and Transcatheter Mitral Valve Repair in an Emergency Case: Focus on the Mechanical Disorder of Mitral Valve Complex. **Heart Failure Clinics**, v. 16, n. 2, p. 211-219, 2020.
- HSIAO, S. et al. Hydralazine combined with conventional therapy improved outcomes in severe systolic dysfunction and mitral regurgitation. **ESC Heart Failure**, v. 11, n. 1, p. 198-208, 2024.
- NKOMO, V. T. et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. **The Lancet**, v. 368, n. 9540, p. 1005-1011, 2006.
- PERRUCCI, G. L. et al. Pathophysiology of aortic stenosis and mitral regurgitation. **Comprehensive Physiology**, v. 7, n. 3, p. 799-818, 2017.
- ROSTAGNO, C.; CARONE, E.; STEFANO, P. Role of mitral valve repair in active infective endocarditis: long term results. **Journal of Cardiothoracic Surgery**, v. 12, p. 1-6, 2017.
- SANDOVAL, Y.; SORAJJA, P.; HARRIS, K. M. Contemporary management of ischemic mitral regurgitation: a review. **The American Journal of Medicine**, v. 131, n. 8, p. 887-895, 2018.
- SARIC, P. et al. Acute severe mitral regurgitation after blunt chest trauma. **Echocardiography**, v. 35, n. 2, p. 272-274, 2018.
- SILBIGER, J. J. Anatomy, mechanics, and pathophysiology of the mitral annulus. **American Heart Journal**, v. 164, n. 2, p. 163-176, 2012.
- TEPSUWAN, T. et al. Comparison between mitral valve repair and replacement in active infective endocarditis. **General Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 67, p. 1030-1037, 2019.

VAN MIEGHEM, N. M. et al. Anatomy of the mitral valvular complex and its implications for transcatheter interventions for mitral regurgitation. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 56, n. 8, p. 617-626, 2010.