

¹ Instituto do Coração, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Reparo transcaterter valvar mitral com clipe para o tratamento da insuficiência mitral secundária ou funcional.

Revisão da literatura

Transcatheter mitral valve repair with clip for treatment of secondary or functional mitral insufficiency.

Literature review

Henrique Barbosa Ribeiro^{1ID}, Fábio Sandoli de Brito Júnior^{1ID}, Alexandre Abizaid^{1ID}

DOI: 10.31160/JOTCI202028A20200015

RESUMO – A insuficiência valvar mitral é uma das doenças valvares adquiridas mais comuns, sendo causa frequente de insuficiência cardíaca, em geral decorrente de dilatação do anulo valvar. Nesse caso, é chamada de funcional ou secundária e pode estar relacionada à doença isquêmica cardíaca ou a outras cardiopatias dilatadas, de diversas etiologias. Essa valvopatia acomete frequentemente pacientes mais idosos ou com muitas comorbidades e que, por vezes, não podem ser tratados de forma convencional pela cirurgia valvar mitral, em função do alto risco operatório de morte e complicações. Além disso, especialmente no contexto da insuficiência mitral funcional, os resultados cirúrgicos podem ser, muitas vezes, limitados (plástica ou troca valvar), sendo indicação IIb pela maioria das diretrizes mundiais. Nesse contexto, desenvolveram-se diversas técnicas menos invasivas para o reparo transcaterter valvar mitral com clipe. Nesses últimos anos, diversos estudos avaliaram essas técnicas, como os randomizados EVEREST-II, Mitra-FR e COAPT. Em função dos resultados positivos do estudo COAPT, a indicação do clipe mitral para insuficiência mitral funcional foi reforçada nos pacientes com anatomia favorável que permanecem sintomáticos, apesar de medicação otimizada. Os pacientes com menor disfunção ventricular e maior insuficiência mitral, chamada de “desproporcional”, são aqueles que apresentam mais benefícios com a técnica, com redução das taxas de necessidade de re-hospitalização e morte. Diante desses resultados, novas tecnologias vêm sendo incorporadas (MitraClip® NTR, MitraClip® XTR e Pascal), com a utilização de cliques mitrais com braços mais longos, possibilidade de clipagem dos folhetos anterior e posterior de forma independente e alternativa de dispositivos com maior largura do braço. Esses aspectos são revisados detalhadamente no presente artigo.

Descritores: Insuficiência da valva mitral; Reparo transcaterter mitral; MitraClip®; Pascal

ABSTRACT – Mitral insufficiency is one of the most common acquired heart valve diseases and a common cause of heart failure, often in response to mitral annulus dilation. In such cases, the condition is referred to as functional or secondary and may be associated with ischemic heart disease or other dilated cardiomyopathies of varying etiology. Mitral valve insufficiency is common among older patients or individuals with several comorbidities, who are often not eligible for conventional mitral valve surgery due to high risk of intraoperative death and complications. Surgical outcomes (valve repair or replacement) may also be limited, particularly in patients with functional mitral insufficiency (class IIb indication according to most international guidelines). Several less invasive clip-based transcatheter mitral valve repair techniques have been developed. These have been addressed in several randomized trials in the last few years, such as the EVEREST-II, the MITRA-FR and the COAPT trials. Positive COAPT trial outcomes supported the indication of mitral clip procedures in functional mitral regurgitation patients with favorable anatomy, who remain symptomatic despite optimal medical treatment. Patients with “disproportionate” mitral insufficiency (i.e., large degree of mitral regurgitation relative to ventricular dysfunction) are those who benefit most from the intervention, with lower rates of hospital readmission and death. These outcomes prompted the incorporation of novel technologies (MitraClip® NTR, MitraClip® XTR and Pascal). Major features of these devices, such as longer clip arms, capability of independent grasping of anterior and posterior leaflets, and wider arm width range are reviewed in detail in this article.

Keywords: Mitral valve insufficiency; Transcatheter mitral valve repair; MitraClip®; Pascal

Como citar este artigo:

Ribeiro HB, Brito Júnior FS, Abizaid A. Reparo transcaterter valvar mitral com clipe para o tratamento da insuficiência mitral secundária ou funcional. Revisão da literatura. J Transcat Intervent. 2020;28:eA20200015. <https://doi.org/10.31160/JOTCI202028A20200015>

Autor correspondente:

Henrique Barbosa Ribeiro
Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – Cerqueira César
CEP: 05403-900 – São Paulo, SP, Brasil
E-mail: henrique.ribeiro@hc.fm.usp.br

Recebido:

28/5/2020

Aceito em:

21/9/2020



Esta obra está licenciada sob uma Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

INTRODUÇÃO

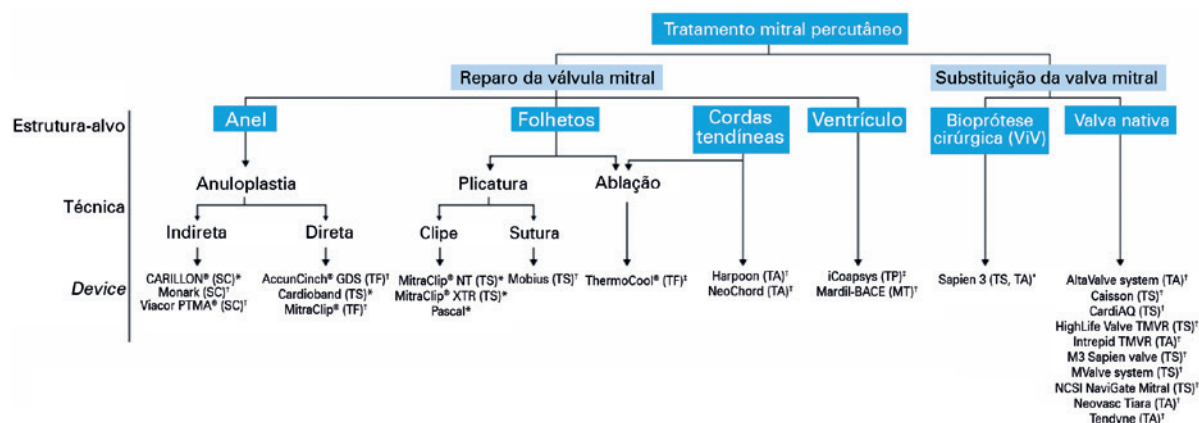
A insuficiência valvar mitral (IM) é uma das doenças valvares adquiridas mais comuns e pode ser decorrente de anormalidades em diferentes locais do aparato valvar, como folhetos, ânulo, cordas tendíneas e músculos papilares.¹⁻⁴ Etiologicamente, a IM pode ser classificada em primária (degenerativa), resultante de deformidade estrutural valvar, ou secundária (funcional), quando relacionada à dilatação do ânulo valvar, geralmente por doença isquêmica cardíaca ou por outras cardiopatias dilatadas, de diversas etiologias.³

A IM é a causa mais comum de insuficiência cardíaca (IC) de origem valvar, e sua progressão pode culminar com formas avançadas da doença, caso não seja realizado o tratamento adequado da valvopatia. Estima-se que aproximadamente 80% dos pacientes acometidos por IM importante necessitem de pelo menos uma internação hospitalar ao ano, sendo a maior parte em unidade de terapia intensiva. Por outro lado, a valvopatia mitral acomete frequentemente pacientes mais idosos, ou com muitas comorbidades e que, por vezes, não podem ser tratados de forma convencional pela cirurgia valvar mitral, em função do alto risco operatório de morte e complicações.^{2,4,5} Além disso, especialmente no contexto da IM funcional, os resultados cirúrgicos podem ser muitas vezes limitados (plástica ou troca valvar), sendo indicação IIb pela maioria das diretrizes mundiais, naqueles pacientes com IM com sintomas refratários ao tratamento clínico.⁵⁻⁸ É nesse contexto que se insere a necessidade de ampliar o acesso dos pacientes a novas modalidades terapêuticas, sobretudo para incluir parcela significativa daqueles que, devido ao alto risco ou resultado limitado do tratamento cirúrgico, estão sem perspectivas terapêuticas da IM.

REPARO TRANSCATETER VALVAR MITRAL

Na última década, diversas técnicas menos invasivas foram desenvolvidas para o tratamento das doenças valvares (Figura 1).^{2,9} Entre elas, destaca-se o reparo transcater valvar mitral (RTVM), que é um procedimento percutâneo para realizar o reparo endovascular da válvula mitral insuficiente.^{2,9} Atualmente, só existe um sistema transcater para uso clínico em nosso meio que possibilita o RTVM, que é o MitraClip®, o qual se baseia na cirurgia de Alfieri (Figura 2), criando dois orifícios pela união das cúspides anterior e posterior da valva mitral.¹⁰ Esse procedimento é realizado por meio do posicionamento do cateter no átrio esquerdo, passando pela veia femoral e o átrio direito, utilizando abordagem transeptal padrão sobre um fio-guia e um dilatador. O sistema apresenta um clipe preso à extremidade distal do cateter, o qual é posicionado ortogonalmente à válvula mitral e sobre a origem do jato regurgitante (Figura 2). O tecido de cada folheto valvar é, então, preso por um ou mais cliques, que permitem novamente a melhor coaptação dos folhetos da válvula mitral, com significativa redução da IM. Os principais critérios clínicos e anatômicos de indicação do MitraClip® são resumidos na tabela 1.

Os dados que permitiram a aprovação para uso clínico desse dispositivo advieram de diversos registros de “mundo real” – conduzidos sobretudo na Europa – bem como do estudo randomizado norte-americano EVEREST II (*Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study*). Nesse estudo, 279 pacientes com IM crônica de grau moderado/importante (3+) ou importante (4+) secundária à má coaptação dos folhetos anterior e posterior foram randomizados – em uma proporção 2:1 – para o RTVM com implante do MitraClip® versus tratamento cirúrgico tradicional (troca



Fonte: adaptado de Nombela-Franco L, Urena M, Ribeiro HB, Rodés-Cabau J. Advances in percutaneous treatment of mitral regurgitation. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2013;66(7):566-82. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2013.02.014>. Figura 1; Classification of percutaneous therapies for the treatment of mitral regurgitation; p. 567.² MT: minitoracotomia; SC: seno coronário; TA: transapical; TF: transfemoral; TP: transpericárdico; TS: transeptal.

*Dispositivos aprovados pela União Europeia para uso clínico; † dispositivos utilizados pela primeira vez em seres humanos em experimentos; ‡ dispositivos em estágio pré-clínico.

ViV: valve-in-valve; SC: seio coronário; TF: transfemoral; TS: transeptal; TA: transapical.

Figura 1. Diferentes terapias transcater para reparo e substituição valvar mitral.



Fonte: copyright Abbott.

Figura 2. Sistema do MitraClip® baseado na cirurgia de Alfieri.¹⁰

Tabela 1. Características relacionadas ao sucesso do procedimento de reparo transcater mitral com clipe

Característica	Favoráveis	Menos favoráveis ou desfavoráveis
Localização da patologia do folheto	Patologia não comissural (meio ou segmentos medial e lateral)	Segmento comissural, perfuração do folheto ou <i>cleft</i>
Calcificação	Sem ou com calcificação mínima	Calcificação importante do folheto ou cálcio na zona de captura do folheto Calcificação importante do anel valvar
Gradiente valvar mitral médio	Gradiente transmitral <4mmHg	Estenose mitral (reumática ou calcificada; gradiente médio >5mmHg)
AVM	≥4cm ²	<4cm ²
Comprimento da zona de captura	>10mm	<7mm
IM primária	Largura da falha de coaptação (<i>flail width</i>) <15mm Falta de coaptação devido à eversão da cúspide (<i>flail gap</i>) <10mm Patologia em apenas um segmento Espessura normal dos folhetos	Largura da falha de coaptação (<i>flail width</i>) >15mm e falta de coaptação devido à eversão da cúspide (<i>Flail gap</i>) Patologia multissegmentar; folheto muito móvel com ampla eversão da cúspide e múltiplas cordas rotas Espessamento importante e difuso (5mm na diástole) e folhetos redundantes (tipo Barlow); DDVE >55mm
IM secundária	Profundidade de coaptação <11mm; comprimento da coaptação ≥2mm	DDVE >70mm

Fonte: adaptado de Bonow RO, O'Gara PT, Adams DH, Badhwar V, Bavaria JE, Elmariah S, et al. 2020 Focused Update of the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of Mitral Regurgitation: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2020;75(17):2236-70. Table 7; Feasibility of transcatheter edge-to-edge repair; p. 2259.²³

AVM: área valvar mitral; IM: insuficiência mitral; DDVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo.

ou reparo valvar). O desfecho primário de eficácia em 12 meses (definido por ausência de mortalidade, necessidade de cirurgia de troca valvar ou regurgitação mitral residual de grau moderado/importante ou importante) foi atingido em 55% dos pacientes tratados com RTVM com clipe mitral *versus* 73% dos pacientes cirúrgicos (p=0,007). As taxas de mortalidade aos 12 meses foram semelhantes entre os grupos (6%), porém houve maior necessidade de realização de cirurgia para correção de disfunção valvar mitral no braço RTVM com clipe – taxa de 20% *versus* 2% no braço da cirurgia (p<0,001). Em 1 ano, houve maior incidência de IM 3+ ou 4+ no braço tratado com RTVM com clipe de mitral (17% *versus* 4% no braço da cirurgia; p=0,01). Aos 5 anos de seguimento, as taxas de mortalidade entre ambos os

tratamentos foram similares.¹¹ O desfecho primário de segurança do estudo foi o composto de eventos adversos importantes aos 30 dias e favoreceu o grupo tratado pelo clipe de mitral (15% *versus* 48% no braço da cirurgia; p<0,001), em virtude da maior necessidade de transfusão de duas ou mais unidades de sangue com a técnica cirúrgica (13% *versus* 45%; p=0,01). A ocorrência de morbidade importante associada à cirurgia, conforme definida pela *Society of Thoracic Surgeons* (STS), foi de 9% para cirurgia *versus* 2% nos pacientes tratados com RTVM (p=0,02). Com isso, a conclusão principal do estudo EVEREST II foi a de que, embora o reparo percutâneo com clipe tenha sido menos eficaz na redução da regurgitação mitral do que a cirurgia convencional, o procedimento foi associado à maior segurança e

à melhoria similar nos resultados clínicos, apesar de maior necessidade de reintervenção, especialmente nos primeiros 6 meses.¹¹ Na tabela 2 estão sumarizados os principais resultados do estudo EVEREST II.

Tabela 2. Desfecho de eficácia primária em 12 meses e eventos adversos importantes do estudo EVEREST II

Evento	Clique mitral	Cirurgia	Valor de p
Desfecho primário de eficácia aos 12 meses			
Sobrevida livre de óbito, de cirurgia mitral e de IM $\geq 3+$ ou 4+	100 (55)	65 (73)	0,007
Óbito	11 (6)	5 (6)	1,00
Cirurgia de valva mitral	37 (20)	2 (2)	<0,001
IM grau 3+ ou 4+	38 (21)	18 (20)	1,0
Evento adverso aos 30 dias			
Qualquer evento importante exceto transfusão	9 (5)	9 (10)	0,23
Óbito	2 (1)	2 (2)	0,89
Nova cirurgia de valva mitral	0	1 (1)	0,74
Acidente vascular cerebral	2 (1)	2 (2)	0,89
Transfusão de sangue ≥ 2 unidades	24 (13)	42 (45)	<0,001

Fonte: adaptado de Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, et al.; EVEREST II Investigators. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2011;364(15):1395-406. Table 2; primary efficacy end point at 12 months and major adverse events at 30 days in the intention-to-treat population; p. 1402.¹²
Resultado expresso por n (%).
IM: insuficiência mitral.

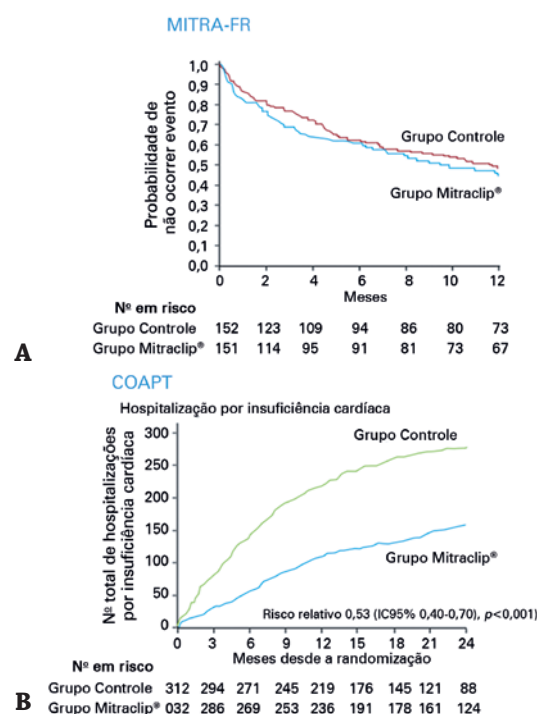
Globalmente, o EVEREST II e diversos outros registros mundiais demonstraram que o uso do clipe mitral pode ser realizado de maneira eficaz em indivíduos com IM funcional ou degenerativa. Os benefícios dessa terapia são a redução da regurgitação mitral e a melhora da classe funcional após o implante, traduzindo-se em melhor qualidade de vida e menor necessidade de novas hospitalizações por IC. Especificamente na população com IM funcional ou secundária, o número de pacientes tratados no EVEREST II foi pequeno. Apesar disso, uma subanálise desse estudo demonstrou resultados similares em pequeno número de pacientes, em termos de redução da regurgitação mitral nos pacientes com IM de etiologia funcional tratados por cirurgia *versus* clipe mitral.¹² Nesse sentido, faltavam estudos bem desenhados e randomizados especificamente avaliando a RTVM com o clipe em relação, por exemplo, ao tratamento clínico otimizado isolado.

ESTUDOS RECENTES DO MITRACLIP® NA INSUFICIÊNCIA MITRAL SECUNDÁRIA OU FUNCIONAL

Diante dos resultados limitados do tratamento cirúrgico na IM de etiologia funcional/secundária,^{3,13} e na ausência de estudo randomizados avaliando o RTVM com clipe mitral *versus* o tratamento clínico otimizado, recentemente

foram apresentados os resultados de dois importantes estudo randomizados.

O primeiro deles foi o estudo MITRA-FR (*Percutaneous Repair with the MitraClip Device for Severe Functional/Secondary Mitral Regurgitation*), que incluiu 304 pacientes com IM funcional e IC com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida (15% a 40%), que estavam em terapia medicamentosa otimizada (TMO) e terapia de res-sincronização cardíaca (se indicada).¹⁴ Os pacientes foram randomizados (1:1) para MitraClip® *versus* TMO isolada. O procedimento foi realizado com baixas taxas de complicações e alta eficácia. Na alta hospitalar, 91,9% dos pacientes apresentavam IM ≤ 2 . Entretanto, não houve diferenças significativas entre os grupos com respeito ao desfecho primário combinado de morte ou re-hospitalização por IC não planejada em 12 meses (54,6% *versus* 51,3% para os grupos intervenção *versus* grupo conservador). Além disso, as taxas isoladas de morte por todas as causas foram de 24,3% *versus* 22,4%, e de re-hospitalização por IC de 48,7% *versus* 47,4% (Figura 3). A classe funcional *New York Heart Asso-*



Fonte: traduzido e adaptado de Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, et al.; MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2297-306. Figure 2; Kaplan-Meier Estimates of Survival without a Primary Outcome Event; p. 2304.¹⁴ Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al.; COAPT Investigators. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2307-18. Figura 1A; Primary effectiveness and safety end points and death; p. 2314.¹⁵

Figura 3. Desfechos primários dos estudos MITRA-FR (A) e COAPT (B), avaliando a terapia do MitraClip® em relação ao tratamento clínico isolado em pacientes com insuficiência mitral secundária ou funcional.

ciation (NYHA) melhorou de maneira significativa e similar em ambos os grupos aos 12 meses. Esse estudo tem como pontos fortes o fato de ter sido randomizado com 99% de seguimento em relação ao desfecho primário e de ter sido patrocinado pelo governo francês (*French Ministry of Health and Research National Program*). Contudo, houve grande perda de dados de ecocardiografia no seguimento e *status* funcional aos 12 meses. As análises de subgrupos demonstraram que os resultados foram consistentes em vários subgrupos pré-especificados.

Outro estudo importante foi o COAPT (*Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation*), que incluiu 614 pacientes (quase o dobro do estudo Mitra-FR) com IM moderada ou importante de etiologia funcional isquêmica (60,7%) e não isquêmica (39,3%), sintomáticos (NYHA II-IV) apesar de TMO e terapia de res-sincronização cardíaca, de acordo com as diretrizes.¹⁵ Os pacientes foram randomizados para o procedimento do MitraClip® (n=302) *versus* TMO isolada (n=312). Foi demonstrada significativa redução do desfecho primário do estudo de re-hospitalização por IC aos 2 anos de seguimento no grupo MitraClip® *versus* TMO (35,8% *versus* 67,9%; RR=0,53; IC95% 0,40-0,70; p<0,001), com o número necessário para tratar (NNT) de apenas 3,1 pacientes tratados por MitraClip® para reduzir uma re-hospitalização em 2 anos (IC95% 1,9-7,9) (Figura 3). Além disso, houve significativa redução de morte por todas as causas aos 2 anos no grupo MitraClip® *versus* TMO isolado (29,1% *versus* 46,1%; RR=0,62; IC95% 0,46-0,82; p<0,001), com NNT de apenas 5,9 pacientes tratados por MitraClip®, para evitar uma morte aos 2 anos (IC95% 3,9-11,7). Para o desfecho primário de segurança, composto pela sobrevida livre de complicação relacionada ao dispositivo aos 12 meses, a taxa foi de apenas 96,6%. Além disso, houve significativa melhora na qualidade de vida, na capacidade funcional, na redução da IM e

dos diâmetros da cavidade ventricular esquerda (diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo), todos com p<0,01.¹⁵

Os diferentes resultados desses dois importantes estudos randomizados contemporâneos sobre a utilização do RTVM com o MitraClip® no contexto da IM funcional ou secundária nos fazem refletir sobre as razões para sua ocorrência. De maneira mais profunda, a análise pormenorizada de cada estudo individualmente traz à tona uma série de questões, que podem auxiliar a entender os resultados distintos, conforme resumido na tabela 3. Em primeiro lugar, o tamanho da amostra (304 *versus* 614 pacientes) e a duração do acompanhamento para a avaliação do desfecho primário (12 meses *versus* 24 meses) foram bastante diferentes, com o dobro de pacientes e de seguimento do estudo COAPT. Além disso, o desfecho primário do COAPT incluiu todas as hospitalizações por IC (inclusive eventos recorrentes) e, no MITRA-FR, foi o composto por morte por qualquer causa ou hospitalização não planejada por IC. Quanto aos critérios de inclusão, a definição da regurgitação mitral diferiu, tendo sido aceitos no MITRA-FR pacientes com IM menos significativa (área do orifício regurgitante efetivo >20mm² e/ou volume regurgitante >30mL *versus* >30mm² e >45mL no COAPT). Além disso, no MITRA-FR, foram incluídos pacientes com IC mais avançada, já que se admitiram pacientes com FEVE de 15% a 40% *versus* 20% a 50% no COAPT, e tamanho da cavidade ventricular esquerda maior. Isso resultou em ventrículos esquerdos maiores (volume diastólico final médio indexado 135mL/m² *versus* 101mL/m²) e com IM menos intensa (área de orifício regurgitante efetivo de 31±10mm² *versus* 41±15mm²) no estudo MITRA-FR em relação ao COAPT. Com respeito à técnica de implante, embora a taxa de sucesso técnico no MITRA-FR tenha sido boa em comparação com estudos observacionais anteriores, ela tendeu a ser ainda melhor no estudo COAPT, que também apresentou menores taxas de complicação periprocedimento. Além disso, a estratégia de inclusão foi diferente, sendo

Tabela 3. Diferenças entre os estudos Mitra-FR e COAPT

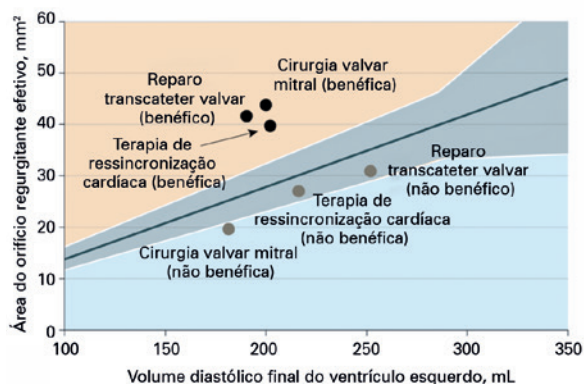
	Mitra-FR (n=304)	COAPT (n=614)
Grau da IM importante para entrada no estudo	Critério diretriz europeia: EROA >20mm ² ou VR>30mL/batimento	Critério diretriz americana: EROA >30mm ² ou VR>45mL/batimento
FEVE, %	15-40	20-50
EROA, média±DP	31±10mm ²	41±15mm ²
VDVE, média±DP	135±35mL/m ²	101±34mL/m ²
Tratamento clínico basal e no seguimento	Pacientes recebendo medicação para IC no basal; foram permitidos ajustes, de acordo com a prática durante o seguimento	Comitê do estudo confirmou que os pacientes estavam em dose máxima tolerada das medicações para IC; poucas mudanças de medicação requeridas no seguimento do estudo
Resultados agudos: sem clipe/IM ≥3+, %	9/9	5/5
Complicações periprocedimento, %*	14,6	8,5
IM ≥3+ do MitraClip® em 12 meses, %	17	5

*Definição do estudo MITRA-FR de complicação periprocedimento: composto de falha de implante do dispositivo, hemorragia requerendo transfusão ou complicação vascular com necessidade de cirurgia, choque cardiogênico com necessidade de inotrópico, embolia cardíaca incluindo embolia gasosa ou acidente vascular cerebral, tamponamento, cirurgia cardíaca de urgência, lesão septal interatrial ou comunicação interatrial.

IM: insuficiência mitral; EROA: área do orifício regurgitante efetivo; VR: volume regurgitante; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DP: desvio-padrão; VDVE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca.

que, no COAPT, um comitê central de elegibilidade avaliou o tratamento clínico atual em cada paciente, com sua otimização antes da inclusão, de fato, no estudo, sendo necessárias poucas alterações da medicação no seguimento. Por outro lado, no MITRA-FR foi utilizada uma abordagem mais inclusiva, com alterações permitidas da terapia medicamentosa, de acordo com a prática de mundo real, o que pode ter resultado na melhora observada no braço controle desse estudo. Embora as diferenças ressaltadas possam ter influenciado nos distintos resultados de ambos os estudos, esse tópico não está totalmente elucidado de maneira conclusiva.

Ainda, outro conceito importante desenvolvido recentemente para explicar as diferenças entre ambos os estudos refere-se à presença de IM desproporcional (Figura 4).¹⁶ Nesse sentido, pacientes com disfunção significativa no ventrículo esquerdo podem ser reclassificados de acordo com a importância da IM e se ela é proporcional ou desproporcional ao grau de disfunção ventricular (Figura 4).¹⁷ Com isso, os tratamentos medicamentosos que reduzem a sobrecarga de volume do ventrículo esquerdo (por exemplo os bloqueadores neuro-hormonais) são efetivos na IM proporcional, mas não tanto naquela que é desproporcional. Por outro lado, procedimentos que melhoram a condição de funcionamento valvar mitral (por exemplo, ressinchronização cardíaca e reparo valvar mitral) são efetivos em pacientes com IM desproporcional. Isso também poderia explicar, em parte, os diferentes desfechos nos estudos COAPT e MITRA-FR.



Fonte: Grayburn PA, Sannino A, Packer M. Proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation: a new conceptual framework that reconciles the results of the MITRA-FR and COAPT trials. JACC Cardiovasc Imaging. 2019;12(2):353-62.¹⁷ <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.11.006>. Figura 2; Relationship between EROA and LVEDV illustrating domains that define disproportionately severe, proportionately severe, and nonsevere functional mitral regurgitation; p. 357.

TRC: terapia de ressinchronização cardíaca.

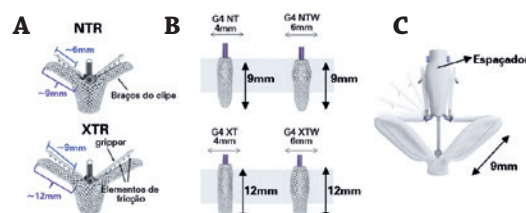
Figura 4. Procedimento para o reparo transcater valvar mitral devem preferencialmente ser direcionados para pacientes com insuficiência mitral desproporcional ao grau de disfunção ventricular (região laranja) e não para aqueles pacientes com insuficiência mitral proporcional (região cinza) ou não significativa (região azul). A equação para a linha da proporcionalidade é dada pela área do orifício regurgitante efetivo dividido pelo volume diastólico final do ventrículo esquerdo (razão=0,13-0,14).^{16,17}

ESTUDOS EM ANDAMENTO

Outros dois estudos randomizados em andamento, avaliando a RTVM com o MitraClip® em pacientes com IM de etiologia funcional, certamente podem trazer informações adicionais sobre essa terapia. São eles o RESHAPE-HF2 (A Clinical Evaluation of the Safety and Effectiveness of the MitraClip System in the Treatment of Clinically Significant Functional Mitral Regurgitation; NCT02444338), que avalia o MitraClip® versus o TMO isolado em 420 pacientes, e o MATTERHORN (A Multicenter, Randomized, Controlled Study to Assess Mitral valve reconsTrucTion for advancEd Insufficiency of Functional or ischemic ORigin; NCT02371512), que avalia o MitraClip® em relação ao tratamento cirúrgico valvar mitral (reparo ou troca valvar) em 210 pacientes.

NOVAS TECNOLOGIAS PARA O REPARO TRANSCATER VALVAR MITRAL

Apesar de o RTVM ter revolucionado o tratamento da IM nos últimos anos, avanços e melhorias na tecnologia são importantes e sempre desejáveis. Nesse sentido, novos dispositivos já são disponíveis mundialmente e devem estar na rotina em breve. Como demonstrado na figura 5, novos



	MitraClip terceira geração NTR/XTR	MitraClip quarta geração NT/XT/NTW/XTW	Edwards - Pascal
Número de tamanhos	2	4	1
Largura de apreensão	4mm	4mm - G4 NT; G4 XT 6mm - G4 NTW; G4 XTW	7mm
Comprimento do braço do clipe	9mm - NTR 12mm - XTR	9mm - G4 NT; G4 NTW 12mm - G4 XT; G4 XTW	9mm
Apreensão independente	Não	Sim	Sim
Espaçador	Não	Não	Sim - 10mm
Monitoramento da pressão do átrio esquerdo	Não	Sim	Sim
Tamanho da bainha	24Fr	24Fr	22Fr

Fonte: Grasso C, Popolo Rubbio A. The PASCAL transcatheter mitral valve repair system for the treatment of mitral regurgitation: another piece to the puzzle of edge-to-edge technique. J Thorac Dis. 2017;9(12):4856-59.¹⁹ Praz F, Braun D, Unterhuber M, Spirito A, Orban M, Brugger N, et al. Edge-to-edge mitral valve repair with extended clip arms: early experience from a multicenter observational study. JACC Cardiovasc Interv. 2019;12(14):1356-65.²⁰ Praz F, Spargias K, Chrissoheris M, Bülsfeld L, Nickenig G, Deuschl F, et al. Compassionate use of the PASCAL transcatheter mitral valve repair system for patients with severe mitral regurgitation: a multicentre, prospective, observational, first-in-man study. Lancet. 2017;390(10096):773-80.²¹

Figura 5. Principais características dos novos dispositivos para reparo transcater mitral com clipe, incluindo a terceira geração do MitraClip® (NTR e XTR), a quarta geração do MitraClip® (G4 NT, NTW, XT e XTW) e o dispositivo da Edwards Pascal.

dispositivos vêm sendo incorporados, como o MitraClip® NTR, o MitraClip® XTR e o dispositivo para RTVM da Edwards Pascal. O MitraClip® NTR é considerado a terceira geração do sistema e apresenta modificações importantes fundamentalmente no sistema de entrega, para facilitar a navegação e o posicionamento do clipe através do átrio esquerdo na válvula mitral, bem como pela presença de *grippers* com fios de nitinol que facilitam a captura dos folhetos valvares. Além disso, na versão XTR, o clipe tem 3mm a mais de comprimento no braço, o que também permite, mesmo em anatomias mais complexas, a captura dos folhetos. Em futuro próximo, também estará disponível a quarta geração do MitraClip® (G4 – NT/XT/NTW/XTW) com quatro tamanhos distintos de clipe e braços de 9 e 12mm, além de diâmetro dos braços de 4 e 6mm (mais largos).¹⁸ Nessa versão, também deve ser possível a clipagem dos folhetos anterior e posterior de forma independente, bem como a monitorização contínua da pressão do átrio esquerdo. Já no sistema da Edwards Pascal, foi desenvolvido sistema simplificado de navegação no átrio esquerdo, com a implementação de um espaçador central de 10mm, com o intuito de reduzir a IM. Além disso, o sistema Pascal também permite a captura independente dos folhetos mitrais e a monitorização contínua da pressão do átrio esquerdo.¹⁹

Estudo recente avaliou o MitraClip® XTR em 107 pacientes (média de idade de 76±9 anos; 69% homens) com IM de etiologia funcional (n=53; 50%), primária (n=40; 37%) ou mista (n=14; 13%). Entre os 102 pacientes (95,3%) que sobreviveram ao procedimento e tiveram alta sem necessidade de cirurgia, 95 (93%) tinham IM ≤2+ e 79 (77%) tinham IM ≤1+. O gradiente transmitral médio aumentou de 1,9±1,0mmHg para 3,5±1,8mmHg na alta hospitalar (p<0.001). A média de cliques por paciente foi de 1,5±0,6 e múltiplos dispositivos foram necessários em 46 pacientes (43% do total). Destacamento do clipe em um folheto ocorreu em quatro pacientes, injúria ao folheto em dois casos e necessidade de conversão para cirurgia em quatro. Sucesso global do procedimento foi de 93%.²⁰

Em outro estudo recente que avaliou o dispositivo Pascal, 23 pacientes (mediana de idade de 75 anos) com IM moderada ou importante foram incluídos. Pelo menos um dispositivo Pascal foi implantado em todos os pacientes, resultando em IM residual <2+ em 22 pacientes (96%). Em seis casos, houve necessidade de segundo clipe (26%). O sucesso técnico do procedimento foi atingido em 22 pacientes (96%), e o sucesso do dispositivo aos 30 dias ocorreu em 18 pacientes (78%).²¹

COMENTÁRIOS

Conforme as diretrizes das principais sociedades mundiais e nacionais, o emprego da técnica do reparo transcater valvar mitral com clipe mitral deve ser indicado em pacientes com insuficiência mitral moderada ou importante e sintomáticos (dispneia classe funcional da NYHA III ou IV), apesar de tratamento clínico otimizado, mas que têm risco elevado para o tratamento cirúrgico convencional da válvula mitral, em virtude de comorbidades (Figura 6).^{22,23} Também é fundamental que os pacientes apresentem expectativa de vida >1 ano e anatomia favorável para o procedimento, sendo altamente recomendável a monitorização do procedimento de reparo transcater valvar mitral com clipe por ecografia transesofágica tridimensional, por especialista com treinamento específico. Recomenda-se que esse método seja realizado por profissional qualificado em procedimentos por cateter, e a indicação do procedimento seja cancelada por equipe multidisciplinar de especialistas (cardiologista clínico, especialista em imagem cardiovascular, hemodinamicista e cirurgião). Os recentes resultados de estudos randomizados avaliando a terapia com o MitraClip®, em pacientes com insuficiência mitral de etiologia funcional, reforçam que essa terapia é, de fato, efetiva na redução da insuficiência mitral em pacientes bem selecionados e com anatomia favorável, devendo ser realizada de maneira precisa e por operadores experientes em procedimento por cateter, a fim de reduzir os sintomas, melhorar

		Risco cirúrgico	
		Não elevado	Elevado ou proibitivo
Causa da insuficiência mitral	Primária	Risco cirúrgico - Diretrizes classe I para reparo cirúrgico - Sucesso do reparo dependente da anatomia e do cirurgião - Indicação do reparo geralmente recomendada - IM pós-procedimento associada à sobrevida comprometida em alguns estudos	Reparo transcater - Diretrizes classe IIb para reparo transcater - Critérios clínicos e anatômicos para elegibilidade - ~90% possuem redução de IM, sendo ~65% com grau residual de IM ≤1+
	Secundária	Reparo cirúrgico ou substituição valvar - Classe IIb para intervenção cirúrgica - Benefício de sobrevida com a cirurgia incerto - Fatores múltiplos para estratégia de substituição <i>versus</i> reparo - Considerada adjunta ao TMO	Reparo transcater - Ainda sem recomendação formal das diretrizes atuais - Considerar como adjunto ao TMO - Sobrevida e benefícios sintomáticos em pacientes selecionados

Fonte: traduzido e adaptado de Sorajja P, Cavalcante JL, Gössl M. The need for transcatheter mitral valve replacement. J Am Coll Cardiol. 2019;73(11):1247-9. Figure 1; Current practice for nonmedical therapy in MR; p. 1248.²²

IM: insuficiência mitral; TMO: terapia medicamentosa otimizada.

Figura 6. Recomendação atual para manejo de pacientes com insuficiência mitral à luz dos recentes estudos publicados.

a qualidade de vida e o remodelamento ventricular esquerdo, eventualmente reduzindo mortalidade. O seguimento mais tardio desses estudos recentes (COAPT e MITRA-FR), bem como outros estudos em andamento (RESHAPE-HF2 e MATTERHORN), pode trazer informações adicionais para consolidar essa terapia como importante alternativa ao tratamento da doença valvar mitral. Por fim, os resultados dos novos modelos de clipe mitral (MitraClip® NTR, MitraClip® XTR, MitraClip® G4 NTW e Edwards-Pascal), com a utilização de cliques mitrais com braços mais longos e possibilidade de clipagem dos folhetos anterior e posterior de forma independente e de dispositivos com maior largura do braço, podem melhorar ainda mais os resultados, trazendo benefício para os pacientes.

FONTE DE FINANCIAMENTO

Não há.

DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Henrique Barbosa Ribeiro é proctor do MitraClip® (Abbott Vascular).

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Concepção e desenho do estudo: HBR, FSBJ e AA; coleta dos dados: HBR, FSBJ e AA; interpretação dos dados: HBR, FSBJ e AA; composição do texto: HBR, FSBJ e AA; aprovação da versão final a ser publicada: HBR, FSBJ e AA.

REFERÊNCIAS

- Nombela-Franco L, Ribeiro HB, Urena M, Allende R, Amat-Santos I, DeLarochelière R, et al. Significant mitral regurgitation left untreated at the time of aortic valve replacement: a comprehensive review of a frequent entity in the transcatheter aortic valve replacement era. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(24):2643-58. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.573>
- Nombela-Franco L, Urena M, Ribeiro HB, Rodés-Cabau J. Advances in percutaneous treatment of mitral regurgitation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013;66(7):566-82. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2013.02.014>
- Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *Lancet*. 2009;373(9672):1382-94. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60692-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60692-9)
- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368(9540):1005-11. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69208-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69208-8)
- Tarasoutchi F, Montera MW, Grinberg M, Piñeiro DJ, Sánchez CR, Bacelar AC, et al. [Brazilian Guidelines for Valve Disease - SBC 2011 / I Guideline Inter-American Valve Disease - 2011 SIAC]. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97:1-67. <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2011002000001>
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-91. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(2):252-89. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.011>
- Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AI, Sampaio RO, Rosa VE, Accorsi TA, et al. Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias: Abordagem das Lesões Anatomicamente Importantes. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(6 Suppl 2):1-34.
- Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schäfer 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.094>
- 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. <https://doi.org/10.1067/mtc.2001.117277>
- Feldman T, Kar S, Elmariyah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, et al.; EVEREST II Investigators. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.018>
- Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, et al.; EVEREST II Investigators. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2011;364(15):1395-406. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009355>
- Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(12):1231-1248. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.02.009>. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(20):2265.
- Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, et al.; MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2297-306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805374>
- Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al.; COAPT Investigators. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2307-18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806640>
- Packer M, Grayburn PA. New evidence supporting a novel conceptual framework for distinguishing proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation. *JAMA Cardiol*. 2020 Feb 19. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.5971>
- Grayburn PA, Sannino A, Packer M. Proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation: a new conceptual framework that reconciles the results of the MITRA-FR and COAPT trials. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(2):353-62. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.11.006>
- Raghunathan D, Garcia-Sayan E, Dhoble A, Smalling R. First-in-human report of MitraClip G4 implantation for severe degenerative mitral regurgitation [published online ahead of print, 2020 Feb 17]. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;10.1002/ccd.28777. <https://doi.org/10.1002/ccd.28777>
- Grasso C, Popolo Rubbio A. The PASCAL transcatheter mitral valve repair system for the treatment of mitral regurgitation: another piece to the puzzle of edge-to-edge technique. *J Thorac Dis*. 2017;9(12):4856-59. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.10.156>

20. Praz F, Braun D, Unterhuber M, Spirito A, Orban M, Brugger N, et al. Edge-to-edge mitral valve repair with extended clip arms: early experience from a multicenter observational study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(14):1356-65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.03.023>
21. Praz F, Spargias K, Chrissoheris M, Büllsfeld L, Nickenig G, Deuschl F, et al. Compassionate use of the PASCAL transcatheter mitral valve repair system for patients with severe mitral regurgitation: a multicentre, prospective, observational, first-in-man study. *Lancet.* 2017;390(10096):773-80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31600-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31600-8)
22. Sorajja P, Cavalcante JL, Gössl M. The need for transcatheter mitral valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(11):1247-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.062>
23. Bonow RO, O'Gara PT, Adams DH, Badhwar V, Bavaria JE, Elmariah S, et al. 2020 Focused Update of the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of Mitral Regurgitation: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(17):2236-70. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.02.005>. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):3000.