

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
CAMPUS UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ANTÔNIO GARCIA FILHO  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**EDUARDO MENEZES BUARQUE DE GUSMÃO**

**TERAPIA PERCUTÂNEA VERSUS CIRURGIA PARA INSUFICIÊNCIA  
MITRAL SECUNDÁRIA: Uma revisão sistemática e meta-análise**

**Lagarto**

**2024**

EDUARDO MENEZES BUARQUE DE GUSMÃO

TERAPIA PERCUTÂNEA VERSUS CIRURGIA PARA INSUFICIÊNCIA MITRAL

SECUNDÁRIA: Uma revisão sistemática e meta-análise

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe Campus Universitário Professor Antônio Garcia Filho, como pré-requisito para obtenção do título de Médico.

Orientador: Prof. Dr. Victor Santana Santos

Lagarto

2024

EDUARDO MENEZES BUARQUE DE GUSMÃO

TERAPIA PERCUTÂNEA VERSUS CIRURGIA PARA INSUFICIÊNCIA MITRAL  
SECUNDÁRIA: Uma revisão sistemática e meta-análise

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. Victor Santana Santos  
Orientador – Universidade Federal de Sergipe (UFS)

---

Prof.  
Examinador 1 – Universidade Federal de Sergipe (UFS)

---

Prof.  
Examinador 2 – Universidade Federal de Sergipe (UFS)

Lagarto

2024

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar, agradeço ao único e verdadeiro Deus, Jesus Cristo, que fez com que meus objetivos fossem alcançados, durante todos os meus anos de estudos.

Agradeço aos meus pais, Mario Gouveia de Gusmão Junior e Regimere Menezes Gusmão por todo o apoio e pela ajuda, que muito contribuíram para a realização deste trabalho, bem como em todas as minhas realizações durante toda minha vida.

Agradeço imensamente ao doutor e professor, Victor Santana Santos, por ter sido meu orientador nesse trabalho de conclusão de curso com tamanha dedicação. Agradeço aos cardiologistas Frederick Malta Buarque de Gusmão e Cláudia Patrícia Souza Teles, que me aconselharam em diversos pontos da construção deste projeto.

Agradeço também a todos os professores da Universidade Federal de Sergipe do campus universitário professor Antônio Garcia Filho e a todos os preceptores do Hospital Universitário de Lagarto que me apoiaram.

## RESUMO

Até 2018, a cirurgia era a única terapia comprovadamente capaz de promover melhora aos pacientes com insuficiência mitral secundária severa com fração de ejeção do ventrículo esquerdo abaixo de 30%, apesar da baixa sobrevida. Contudo, nesse ano, o estudo COAPT Trial, concluiu redução de mortalidade e sintomas em um ano para pacientes com essa valvopatia submetidos à terapia percutânea pelo MitraClip, com fração de ejeção de 20 a 50% e mediana de 30%. Com isso, muitos questionamentos sobre a equivalência entre a cirurgia e o MitraClip foram levantados porque o COAPT Trial não comparou a terapia percutânea diretamente com a cirúrgica, evidenciando a superioridade do MitraClip apenas sobre a conservadora. Por isso, este estudo objetivou comparar a eficácia e as complicações entre a cirurgia e a terapia percutânea em pacientes com insuficiência mitral secundária para indicar qual a melhor terapia de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, o risco cirúrgico e a idade. Para tanto, realizou-se uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos aleatórios e estudos de corte. Os estudos revisados foram publicados de janeiro de 2000 a agosto de 2022. Os bancos de dados pesquisados foram MEDLINE, EMBASE, google scholar, Cochrane Central Register of Controlled Trials e Cochrane Database of Systematic Reviews. Apenas estudos com comparação dos desfechos pós-operatórios entre a cirurgia e o MitraClip para insuficiência mitral funcional foram incluídos. Todos os estudos selecionados foram estudos de corte e ensaios clínicos randomizados. Apenas estudos em que a população possuía média do Logistic Euroscore maior que 5% foram incluídos. As variáveis estudadas foram regurgitação mitral residual moderada à grave, insuficiência cardíaca classes III e IV, mortalidade em 30 dias ou em 1 ano após, ocorrência de acidentes neurológicos, sepse e efeito adversos graves com encaminhamento ao eixo crítico da emergência em 30 dias após a cirurgia. Com isso, o estudo conseguiu perceber que a terapia percutânea consegue ainda apresentar significativa redução de mortalidade em comparação com a cirurgia. Além disso, evidenciou-se que a eficácia da cirurgia em reduzir a regurgitação residual está relacionada ao risco cirúrgico, à fração de ejeção do ventrículo esquerdo e a idade.

**Palavras-chave:** Cirurgia, Percutâneo, Regurgitação, Mitral, Secundária.

## ABSTRACT

Until 2018, surgery was the only therapy capable of promoting improvement in patients with severe secondary mitral regurgitation with left ventricular ejection fraction below 30%, despite low survival. However, that year, the COAPT Trial study concluded a reduction in mortality and symptoms in one year for patients with this valvular heart disease who underwent percutaneous therapy using the MitraClip, with an ejection fraction of 20 to 50% and a median of 30%. As a result, many questions about the equivalence between surgery and MitraClip were raised because the COAPT Trial did not compare percutaneous therapy directly with surgery, demonstrating the superiority of MitraClip only over conservative therapy. Therefore, this study aimed to compare the effectiveness and complications between surgery and percutaneous therapy in patients with secondary mitral regurgitation to indicate which therapy is best according to left ventricular ejection fraction, surgical risk and age. To this end, a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and cohort studies was carried out. The studies reviewed were published from January 2000 to August 2022. The databases searched were MEDLINE, EMBASE, google scholar, Cochrane Central Register of Controlled Trials and Cochrane Database of Systematic Reviews. Only studies comparing postoperative outcomes between surgery and MitraClip for functional mitral regurgitation were included. All selected studies were cohort studies and randomized clinical trials. Only studies in which the population had an average Logistic Euroscore greater than 5% were included. The variables studied were moderate to severe residual mitral regurgitation, heart failure classes III and IV, mortality within 30 days or 1 year after, occurrence of neurological accidents, sepsis and serious adverse effects with referral to the critical emergency department within 30 days after the surgery. As a result, the study was able to see that percutaneous therapy can still present a significant reduction in mortality compared to surgery. Furthermore, it was shown that the effectiveness of surgery in reducing residual regurgitation is related to surgical risk, left ventricular ejection fraction and age.

**Keywords:** Surgery, Percutaneous, Secondary, Mitral, Regurgitation.

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	OBJETIVOS	11
3	REVISÃO DE LITERATURA	12
4	METODOLOGIA	16
4.1	Tipo de estudo	16
4.2	Pergunta de pesquisa	16
4.3	Estratégia de busca	16
4.4	Crítérios de inclusão	17
4.6	Qualidade dos estudos e risco de viés	17
4.7	Extração dos dados dos desfechos	17
4.8	Análise estatística	18
5.	RESULTADOS	18
5.1	Estudos incluídos	19
5.2	Tipo de participantes	21
5.3	Tipos de intervenções	22
5.4	Insuficiência cardíaca estágios III/IV após 1 ano ou mais do procedimento	24
5.5	Insuficiência cardíaca tipo C após 30 dias do procedimento.	24
5.6	Mortalidade no período equivalente ao intra-operatório	25
5.7	Mortalidade após 30 dias do procedimento	26
5.8	Mortalidade após 1 a 5 anos do procedimento	26
5.9	Insuficiência mitral recorrente graus +3 e +4 após 30 dias do procedimento	27
5.10	Insuficiência mitral recorrente graus +3 e +4 após 1 a 5 anos do procedimento.	28
5.11	Acidentes vasculares encefálicos após 30 dias do procedimento	28
5.12	Sepse após 30 dias depois do procedimento	29
6.	DISCUSSÃO	32
7.	CONCLUSÃO	36

## 1 INTRODUÇÃO

A regurgitação mitral (RM) funcional é uma patologia caracterizada pelo refluxo anormal de sangue do ventrículo para o átrio esquerdo durante a sístole devido a alterações estruturais do coração e não relacionadas à valva em si, ao contrário do tipo degenerativo ou primário (OTTO et al, 2021). Essas causas secundárias alteram a estrutura do ventrículo ou do átrio esquerdo, dificultando o fechamento da valva mitral devido à tração aplicada pelos músculos papilares em cardiomiopatias dilatadas, como em pacientes com insuficiência cardíaca (IC), ou pela dilatação do anel valvar, em pacientes com fibrilação atrial (ROMANO E BOLLING, 2017).

Em ambos os casos, seja secundária ou primária, a insuficiência mitral de maneira geral se trata de uma doença com taxas de prevalência e incidência populacionais significativas. A regurgitação mitral degenerativa por doença cardíaca reumática, por exemplo, tem prevalência de cerca de 19 milhões de casos e uma incidência de 282 mil novos casos por ano em todo o mundo (CASTILHO E ADAMS, 2017). Já com relação a insuficiência mitral secundária, os números são ainda maiores, visto que essa patologia atinge aproximadamente um terço dos pacientes com insuficiência cardíaca, como uma complicação da cardiomiopatia dilatada (PACKER E GRAYBURN, 2019). Isso preocupa porque o prognóstico dos pacientes com regurgitação mitral piora muito quando há insuficiência cardíaca, síndrome cuja prevalência é de cerca de 159 milhões de casos em todo o mundo, isto é 2 % da população mundial (MANN E CHAKINALA, 2015).

Esses números são alarmantes porque portadores de RM secundária associada à IC apresentam taxas de mortalidade gradativamente maiores de acordo com a gravidade da insuficiência mitral e da cardiopatia de base. Pacientes com RM estágios A e B (assintomático com refluxo discreto e assintomático com refluxo moderado, respectivamente), por exemplo, apresentam mortalidade de cerca de 17 % e 36% em 5 anos (BURSI F, 2010, apud ROMANO E BOLLING, 2017). Nesses pacientes, a terapêutica baseia-se essencialmente no manejo da doença de base, seja ela a insuficiência cardíaca ou uma cardiomiopatia isquêmica por coronariopatia e há bons resultados com a terapia farmacológica (OTTO et al, 2021). Porém em pacientes com RM secundária moderada a severa e severa, com orifício regurgitante maior que 40mm, comumente o quadro clínico se torna refratário às terapias farmacológicas sintomáticas e às que reduzem mortalidade (OTTO et al, 2021). Isso fica nítido quando se observa que as taxas de mortalidade em pacientes com RM estágios C e D, moderada à severa

e severa, são de cerca de 42 % e 54% em cinco anos (BURSI F, 2010, apud ROMANO E BOLLING, 2017).

Assim, uma vez que se torna refratária à terapia farmacológica, a insuficiência mitral em estágios C e D, comumente precisa ser tratada por meio de uma intervenção cirúrgica ou percutânea (OTTO et al, 2021). Até 2015, indicava-se cirurgia principalmente para pacientes cuja etiologia da RM secundária era relacionada à fibrilação atrial e dilatação do anel valvar, quando a fração de ejeção do ventrículo esquerdo estava abaixo de 60%, tendo em vista o perfil de baixo risco cirúrgico desses pacientes (O’GARA E LOSCALZO, 2015). Porém, já naquela época, em 2015, sabia-se que em pacientes com cardiomiopatia dilatada associada à coronariopatia ou fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor que 30 %%, o risco cirúrgico é muito maior e a sobrevida em longo prazo é reduzida, seja em cirurgia de reparo ou de substituição (O’GARA E LOSCALZO, 2015). Por isso, muitos estudos foram realizados para averiguar a eficácia de terapias percutâneas, como o MitraClip, que já possuía indicações para RM primária, no intuito de validar essa opção terapêutica também para o manejo da RM secundária. Assim, em 2018, um ensaio clínico randomizado finalmente conseguiu provar a eficácia da terapia percutânea no manejo da insuficiência mitral funcional por meio do MitraClip, o COAPT *trial*, o que levou à inclusão dessa terapia nas diretrizes mais recentes (OTTO et al, 2020).

Porém, hoje, ainda se discute as indicações dessa terapia percutânea para o manejo da insuficiência mitral funcional, com o objetivo de tratar um maior número de pacientes com alto risco cirúrgico. Isso acontece porque o estudo COAPT não comparou a terapia percutânea com a cirúrgica para estudar a equivalência entre ambas, mas possuiu um grupo controle representado pela terapia conservadora. Além disso, esse estudo demonstrou benefícios apenas em pacientes com diâmetro ventricular esquerdo sistólico entre 43 a 61 mm, fração de ejeção do ventrículo esquerdo entre 20% e 50%, (mediana populacional da FEVE de 30%) e risco cirúrgico calculado pela *Society Thoracic of Surgeons* de 0,4% a 98,1%, média de 7,8% (STONE ET AL, 2018). Todavia, já existem novos estudos de coorte comprovando que a terapia percutânea pode reduzir mortalidade e sintomas em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo mais baixa e risco cirúrgico mais alto do que o preconizado pelo COAPT Trial. (GYOTEN et al, 2020).

Com isso, várias meta-análises já foram feitas comparando os desfechos entre a cirurgia e o MitraClip para populações de pacientes com insuficiência mitral primária e secundária, que mostraram diversos benefícios em parâmetros diferentes aos observados no

COAPT-trial. Uma meta-análise guiada por Wang em 2020, por exemplo, observou que o MitraClip diminuiu a mortalidade operatória em pacientes com RM primária e secundária com fração de ejeção de até 17,6 % (WANG et al, 2020). Já a meta-análise guiada por Nicholas et al em 2020, embora tenha comprovado que o MitraClip reduz mortalidade, evidenciou também que os pacientes tratados pela cirurgia em 30 dias apresentaram uma chance 2,8 vezes menor de desenvolver regurgitação mitral residual (Nicholas A. Oh et al , 2020).

Por isso, percebe-se que ainda há no meio científico uma escassez de estudos cuja análise compare os desfechos entre a cirurgia e a terapia percutânea de forma específica para a insuficiência mitral secundária. Por isso, essa revisão se propõe a comparar o prognóstico dos pacientes com insuficiência mitral secundária, submetidos à terapia percutânea ou à cirurgia para averiguar melhor as diferenças dessas terapias, de acordo com os parâmetros de risco cirúrgico, fração de ejeção do ventrículo esquerdo e idade.

### **1.1 Hipóteses**

Para o tratamento da insuficiência mitral secundária severa, esperam-se mais benefícios com a terapia percutânea do que com a cirurgia em pacientes com risco cirúrgico maiores que os estudados pelo COAPT *trial*, acima de 15,6% pelo LogisticEuroscore, em valores de FEVE média próxima a 22 % e acima de 17,6%.

Adicionalmente, foram testadas as seguintes hipóteses:

- a) Os pacientes submetidos à cirurgia cardíaca possuem menor taxa de regurgitação mitral residual que os submetidos à terapia transcater para correção da insuficiência mitral funcional.
- b) Os pacientes submetidos à terapia transcater possuem menor taxa de mortalidade que os pacientes submetidos à cirurgia para correção da insuficiência mitral funcional.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Analisar a diferença no desempenho pós-operatório entre cirurgia e terapia percutânea em pacientes com insuficiência mitral secundária, estudando a influência das características pré-operatórias como risco cirúrgico, fração de ejeção do ventrículo esquerdo e idade em cada estratégia.

### **2.2 Específicos**

- Comparar as taxa de mortalidade em populações submetidas às terapias transcater e à cirurgia cardíaca em um mesmo intervalo de tempo após o procedimento;
- Confrontar as taxas de regurgitação residual em populações submetidas às terapias transcater e à cirurgia cardíaca em um mesmo intervalo de tempo após o procedimento;
- Comparar as taxas de complicações e emergências hospitalares em populações submetidas às terapias percutânea e à cirurgia cardíaca em um mesmo intervalo de tempo após o procedimento, como, por exemplo, a ocorrência de eventos neurológicos e sepse;
- Verificar as taxas de insuficiência cardíaca em níveis NYHA III e IV em populações submetidas às terapias transcater e à cirurgia cardíaca em um mesmo intervalo de tempo após o procedimento.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

A insuficiência mitral secundária ou funcional é a valvopatia caracterizada pelo refluxo de sangue do ventrículo para o átrio esquerdo durante a sístole por causas não relacionadas à valva mitral em si, mas ao anel valvar e ao ventrículo, geralmente por cardiomiopatia dilatada associada à insuficiência cardíaca (ROMANO E BOLLING, 2017). Quando a regurgitação do sangue pela valva mitral é significativa (60 ml por batimento), o tamanho do orifício de regurgitação é maior ou igual a  $0,4\text{cm}^2$ , a fração de regurgitação é maior que 50% do sangue bombeado e o paciente apresenta quadro clínico refratário à terapia farmacológica, a insuficiência mitral funcional é definida como severa (OTTO et al, 2021).

A partir desse ponto, o paciente pode evoluir para insuficiência cardíaca (IC) aguda tipos B, com edema agudo de pulmão e crise hipertensiva ou, em alguns casos mais graves, IC tipo C com choque cardiogênico e edema agudo de pulmão não hipertensivo, o que tende a aumentar a mortalidade (ROMANO E BOLLING, 2017). Um estudo guiado por Grigioni et al em 2001, por exemplo, mostrou que quando o volume regurgitante era maior que 30ml, o período de 5 anos de sobrevida era menor do que 35% em pacientes com IC (GRIGIONI, 2001, apud ROMANO E BOLLING, 2017). Por isso, torna-se necessário escolher entre uma intervenção por cateter ou por cirurgia cardíaca para corrigir essa abertura na valva mitral, uma decisão que tem sido motivo de muitos estudos nos últimos anos para averiguar as vantagens e as desvantagens dessas duas terapias distintas (OTTO et al, 2021).

Isso ocorre porque há vários parâmetros diferentes que precisam ser analisados, como a regurgitação residual e a insuficiência cardíaca graus III/IV, que tendem a ser maiores no grupo tratado por cateter; enquanto outros parâmetros, como a ocorrência de acidentes neurológicos e sépticos, bem como a mortalidade intraoperatória, tendem a ser maiores no grupo tratado por cirurgia (TARAMASSO *et al*, 2012). Quando se fala em mortalidade em 30 dias após cirurgia cardíaca, por exemplo, as taxas são de apenas 3% para populações em que o risco cirúrgico é de baixo à moderado (GEIDEL et al, 2008). Já a mortalidade intraoperatória pela cirurgia cardíaca é significativamente maior, sendo cerca de 7 % dos casos (DI SALVO et al, 2010).

Porém, em pacientes com elevado risco cirúrgico, acima de 5%, calculado pelo Euroscore, cuja mortalidade é de cerca de 20% por cento, existem muitas complicações operatórias e pós-operatórias que frequentemente levam os pacientes à óbito. Com isso, para tentar diminuir o trauma cirúrgico e as demais complicações e riscos que os pacientes com

elevado risco cirúrgico possuem, a cirurgia para correção da insuficiência mitral funcional severa tem sido cada vez mais substituída por procedimentos percutâneos, dentre os quais o dispositivo mais testado é o MitraClip.

Mesmo assim, ao se analisar os resultados a longo prazo, em 30 dias e em 12 meses, estudos têm demonstrado resultados diferentes, com conclusões controversas (WANG *et al*, 2020). Em 2011, por exemplo, um estudo de coorte conduzido por Franzen *et al* (2011) relatou resultados de mortalidade muito altos em 30 dias e em 6 meses, de 6% e 19%, respectivamente. Além disso, cerca de 8 % dos pacientes em 30 dias apresentaram regurgitação residual moderada e severa. No mesmo ano, outro estudo de coorte realizado por Auricchio *et al* (2011), mostrou que a mortalidade entre os pacientes submetido ao MitraClip em 12 meses era de cerca de 18 por cento. Tais resultados não trouxeram benefícios significativos ao tratamento percutâneo, pois, verificou-se que o MitraClip não reduziu a mortalidade. Porém, em 2012, uma coorte guiada por Taramasso *et al* evidenciou uma grande mudança na ciência, visto que ainda não havia terapia alternativa à cirurgia para insuficiência mitral secundária severa, um problema para pacientes com risco cirúrgico elevado e fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor que 30% (PATRICK O'GARA E EUGENE BRAUNWALD, 2009).

Taramasso e colaboradores estudaram os resultados operatórios e pós-operatórios de 91 pacientes submetidos à cirurgia e os comparou contra 52 pacientes submetidos ao MitraClip. A mortalidade no grupo submetido à cirurgia foi maior no período intra-hospitalar, chegando a 6,6 %, comparada a mortalidade no grupo submetido ao MitraClip, a qual apresentou uma taxa de 0% (TARAMASSO *et al*, 2012). Não obstante, as taxas de acidentes neurológicos foram de 0% no grupo submetido à terapia transcater, enquanto no grupo submetido à cirurgia as taxas foram de 2,2% (TARAMASSO *et al*, 2012). Além disso, o estudo também verificou fortes benefícios do tratamento percutâneo em comparação à cirurgia na evolução da insuficiência cardíaca, pois, em 12 meses, a maioria dos pacientes tratados por MitraClip (48%) estava na classe I da NYHA, enquanto no grupo tratado pela cirurgia, a maioria (cerca de 65%) estava na classe II da NYHA (TARAMASSO *et al*, 2012). Porém, apenas no grupo tratado pelo MitraClip, houve uma pequena fração de pacientes (de 3 a 5 %) que evoluíram com insuficiência cardíaca classe IV da NYHA em 12 meses, provavelmente por causa da regurgitação residual de moderada à severa, que foi muito maior no grupo cateter, chegando a 9,6%, enquanto no grupo submetido a cirurgia a regurgitação residual foi 0%.

Em coerência com tais estudos, meta-análises comparativas entre a cirurgia cardíaca e o Mitraclip no tratamento da insuficiência mitral primária e secundária têm relatado resultados semelhantes para a insuficiência mitral funcional. Uma recente meta-análise demonstrou grande redução de mortalidade intraoperatória na população tratada pelo MitraClip ao invés da cirurgia. Isso aconteceu porque no grupo tratado pela cirurgia, a ocorrência de sangramentos extensos, bloqueios atrioventriculares totais, acidentes neurológicos e injúria renal aguda era muito maior (WANG et al, 2020). De maneira análoga, outra meta-análise para regurgitação mitral também demonstrou que, quando se trata de redução da fração de volume regurgitante, o MitraClip não possui a mesma eficácia que a cirurgia, pois a ocorrência de regurgitação mitral residual moderada e severa é muito maior no grupo cateter (OH et al, 2020). Porém não existem ainda meta-análises focadas em comparar os resultados pós operatórios da cirurgia versus a terapia transcater apenas na insuficiência mitral funcional. Por isso, a *American Heart Association* não se baseia em meta-análises de estudos comparativos entre a cirurgia e o MitraClip para definir as indicações dessas terapias na insuficiência mitral funcional, mas em ensaios clínicos randomizados, o COAPT e o MITRA-FR, os estudos com maior nível de evidência sobre o MitraClip até o momento (OTTO et al, 2021).

O estudo COAPT demonstrou melhora na sobrevida, hospitalização e qualidade de vida em pacientes com sintomas refratários à terapia farmacológica com diâmetro ventricular esquerdo sistólico entre 43 a 61 mm e STS score médio de 7,8%, variando de 0,4% a 98,1%(STONE et al, 2018). Por outro lado, o estudo MITRA-FR, feito com pacientes cuja mediana do Euroscore era 6,6%; 3,5% a 11,9%; demonstrou que pacientes com graus maiores de alargamento do VE não relataram nenhum benefício na redução do desfecho composto de morte ou hospitalização em comparação com a terapia médica (OBADIAS et al, 2018). Em ambos os ensaios clínicos randomizados, percebe-se que as medidas de tendência central dos pacientes, seja a mediana ou a média, indicam elevado risco cirúrgico, pois são maiores que 5%. Além disso, esses estudos também chegaram a conclusão que quadros de insuficiência mitral funcional por dilatação ventricular importante, medida pelo diâmetro do ventrículo esquerdo ao final da sístole, o diâmetro do ventrículo esquerdo ao final da sístole e a fração de ejeção; possuem menor eficácia ao tratamento transcater. Logo esses ensaios clínicos randomizados, por um lado possuíam um fator que tendia a aumentar a indicação à terapia transcater, o elevado risco cirúrgico, por outro, um fator que tendia a aumentar à indicação à cirurgia, o diâmetro ventricular. Por isso, com base nesses estudos, a diretriz da *American*

*Heart Association* de 2021, definiu que a terapia transcaterter apenas seria indicada em quadros de insuficiência mitral severa refratária quando a FEVE fosse entre 20 e 50 por cento, o diâmetro do ventrículo esquerdo ao final da sístole fosse menor que 70 mm e a pressão sistólica na artéria pulmonar fosse menor que 70 mmHg (OTTO *et al*, 2021).

Porém, esses estudos não apresentaram grupo controle de cirurgia para comparar com o prognóstico do MitraClip em pacientes com fração de ejeção abaixo de 30%, já que nesses pacientes a única terapia considerada capaz de proporcionar melhora por muito tempo foi a cirurgia, apesar da baixa sobrevida (PATRICK O'GARA E EUGENE BRAUNWALD, 2009). Além disso, estudos de coorte já registraram êxito no implante do Mitraclip em valvopatas com parâmetros diferentes, como por exemplo, a fração de ejeção menor que 20%, chegando até a 17,6% (GYOTEN *et al*, 2020). Estudos como esse levantam o questionamento sobre a equivalência do prognóstico entre as duas terapias. Isso ocorre porqueo COAPT *trial*, por mais confiável que seja, não comparou os resultados entre a cirurgia e o MitraClip para que se pudesse concluir com certeza que a terapia percutânea é eficaz em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo abaixo de 30%.

Por isso, essa meta-análise se propõe a estudar de maneira específica apenas a insuficiência mitral secundária, comparando os resultados intraoperatórios e pós-operatórios em grupos submetidos à cirurgia e ao MitraClip no mesmo intervalo de tempo, de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e o risco cirúrgico. Afinal, somente assim, é possível fornecer de maneira mais confiável as diferenças na indicação da cirurgia da valva mitral ou do Mitraclip em pacientes com insuficiência mitral secundária severa.

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 Tipo de estudo**

Trata-se de uma revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte. Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo as normas do *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PAGE et al, 2021).

### **4.2 Pergunta de pesquisa**

Qual das terapias é mais eficaz em reduzir a regurgitação mitral residual e qual acarreta menos complicações para o paciente, de acordo com os parâmetros de risco cirúrgico, fração de ejeção do ventrículo esquerdo e idade, a cirúrgica ou a percutânea?

Sendo assim, através da estratégia PICO para auxiliar o que a pergunta de pesquisa deve especificar, tem-se:

População: Cardiopatas portadores de insuficiência mitral secundária.

Intervenção: terapia percutânea.

Comparação: cirurgia cardíaca.

Outcomes (Desfechos): Mortalidade, regurgitação residual, sepse, acidentes neurológicos, insuficiência cardíaca descompensada tipo C.

### **4.3 Estratégia de busca**

Cinco bancos de dados foram pesquisados para estudos publicados de janeiro de 2000 a abril de 2023 para realizar uma meta-análise sobre reparo percutâneo versus cirurgia cardiovascular em pacientes com insuficiência mitral funcional. Os bancos de dados pesquisados foram MEDLINE, EMBASE, google scholar e Cochrane Central Register of Controlled Trials e Cochrane Database of Systematic Reviews. Os termos de busca utilizados foram: “surgery” AND “Percutaneous leaflet repair” OR “percutaneous mitral repair” OR “MitraClip” AND “Secondary mitral regurgitation”. As referências de vários os artigos pesquisados foram revisadas para identificação de estudos relevantes.

#### **4.4 Critérios de inclusão**

Foram incluídos estudos cujos pacientes possuíam insuficiência mitral funcional severa devido à causas atriais ou ventriculares e que compararam o tratamento por cateter com o tratamento por cirurgia.

#### **4.5 Critérios de exclusão**

Relatos de caso, série com menos de dez pacientes, resumos, editoriais e opiniões de especialistas foram excluídos. Os estudos de coorte que incluíam insuficiência mitral degenerativa foram excluídos e ficaram apenas os estudos de coortes feitos com população cuja valvopatia era 100% insuficiência mitral funcional ao estudo de coorte. Estudos envolvendo outras terapias percutâneas que não o MitraClip, como o Carillon ou balão intra-aórtico também foram excluídos.

#### **4.6 Qualidade dos estudos e risco de viés**

A avaliação da qualidade dos estudos foi realizada por meio da avaliação do risco de viés através das escalas *Risk of Bias 2* (RoB 2) e *Newcastle-Ottawascale*. A principal delas foi a *Newcastle-Ottawascale*, a qual é fortemente referenciada para avaliar a qualidade em meta-análises de estudos observacionais, embora não seja da Cochrane. Além disso, embora a maioria dos estudos tenham sido coortes, uma vez que houve um único ensaio clínico randomizado, foi utilizada também a escala RoB 2 para o ensaio clínico randomizado.

#### **4.7 Extração dos dados dos desfechos**

Os dados foram extraídos utilizando tabelas padronizadas, incluindo autor, período do estudo, desenho do estudo, características dos participantes, dados clínicos pré-operatórios para os participantes submetidos à terapêutica percutânea e ao tratamento cirúrgico, tais como: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), Sistema Europeu para Avaliação de Risco Operatório Cardíaco (Logistic EuroSCORE) e idade. Além disso, outros dados da história clínica dos pacientes para ambos os grupos foram pesquisados, como diabetes mellitus, cirurgia cardíaca prévia, infarto do miocárdio prévio, fibrilação atrial, doença renal crônica e doença pulmonar obstrutiva crônica.

As variáveis do estudo pós-operatório para os participantes submetidos à terapêutica percutânea e ao tratamento cirúrgico incluíram regurgitação mitral residual moderada à grave

precoce e tardia, insuficiência cardíaca classes III e IV após 12 meses, ocorrência de acidentes neurológicos em 30 dias, sepse em 30 dias, mortalidade precoce e tardia após a intervenção.

#### **4.8 Análise estatística**

A análise estatística comparou a proporção de resultados específicos de mortalidade, regurgitação residual, acidentes vasculares encefálicos, sepse e insuficiência cardíaca para averiguar os benefícios da terapia percutânea sobre a cirurgia e se deparou com conclusões positivas, negativas e incertas.

O método meta-analítico usado pelo software R studio foi o de Mantel-Haenszel, com o estimador de verossimilhança restrita para  $\tau^2$ , o Método Q-Profile para intervalo de confiança de  $\tau^2$  e  $\tau$  e a correção de continuidade de 0,5 em estudos com frequências de célula zero. Esse método é utilizado para combinar medidas de efeito oriundas de diferentes estudos quando a suposição é de que o efeito é o mesmo em todos eles, seja no modelo fixo ou aleatório (Roeber, 2016).

Foram calculados os riscos relativos dos desfechos estabelecidos tanto para o pós-operatório cirúrgico, quanto para o período de internação após terapia transcater. Isso foi feito mediante o risk ratio, que calcula a chance de ocorrência de um desfecho pela chance de não ocorrer o desfecho, para ambas as terapias.

As variáveis utilizadas foram todas discretas e foi calculado o intervalo de confiança dos resultados das razões de chance, medido por uma faixa de possíveis valores em torno da média amostral, assim como a soma das estatísticas e o resumo Risk Ratio (RR), por meio do losango no forestplot. A probabilidade de que esta faixa realmente contenha o valor real da média da população foi de 95 %.

Além disso, a heterogeneidade estatística foi calculada por meio do software Rstudio, com o modelo aleatório de efeitos, apesar de em todos os forestplots o I<sup>2</sup> ter sido menor que 50%. Além disso, também foi calculada a chance da hipótese nula ser verdadeira, por meio do p-valor, o qual só pode ser considerado como cientificamente relevante quando a significância estatística é menor que 0,05. Ou seja, A significância estatística foi fixada em  $\alpha = 0,05$ , e os testes foram bicaudais. R versão 4.2.1 (R Project for Statistical Computing) foi utilizado para todas as análises.

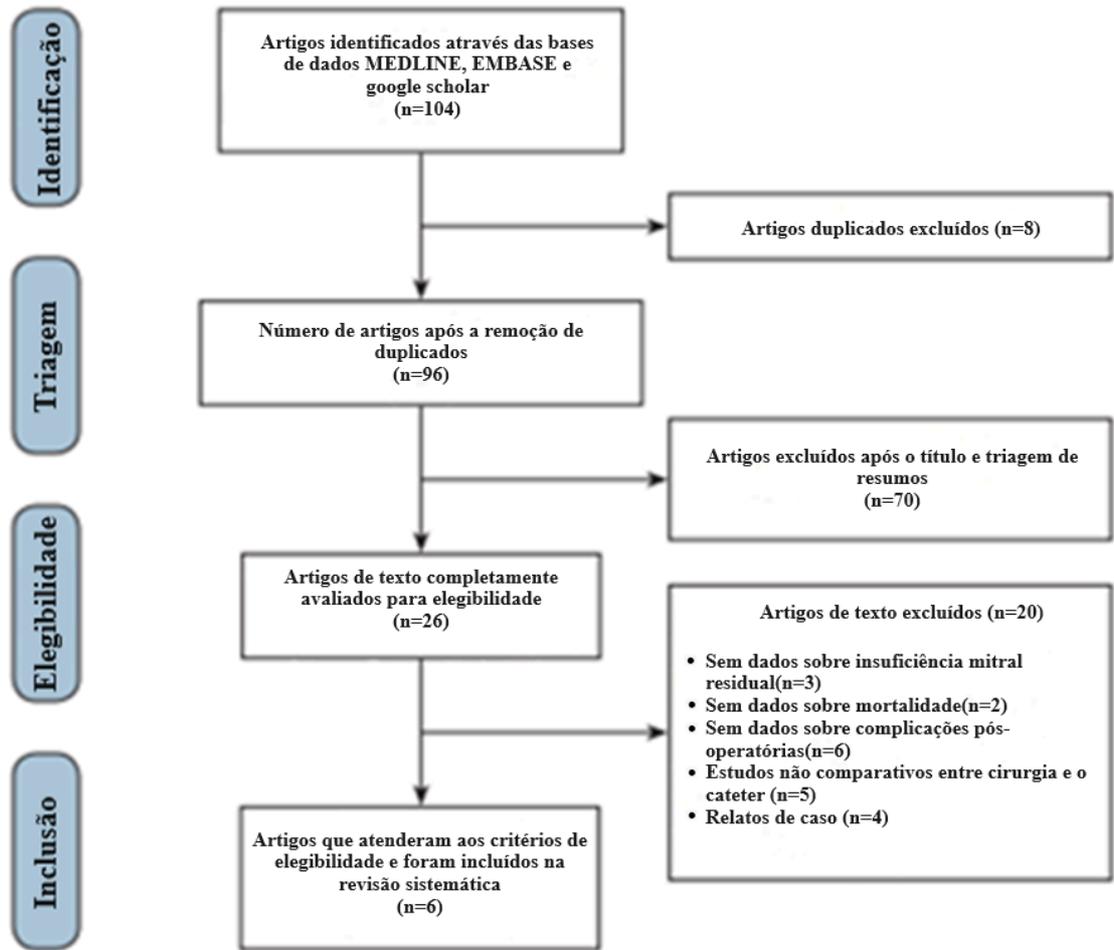
## **5 RESULTADOS**

### **5.1 Estudos incluídos**

Um total de 105 artigos foi recuperado na busca inicial nas bases de dados. Em seguida, oito títulos/resumos duplicados foram excluídos. Logo após, 70 artigos foram excluídos após análise dos títulos e resumos, o que resultou em 27 estudos elegíveis para serem completamente avaliados. Por fim, foram excluídos três estudos por falta de dados sobre insuficiência mitral residual, dois estudos por falta de dados sobre mortalidade, cinco estudos por falta de dados sobre complicações pós-operatórias, cinco estudos sem análises comparativas entre a cirurgia e o cateter e seis estudos por serem relatos de caso. Com isso, restaram seis estudos que atendiam aos critérios de inclusão e exclusão.

Dos seis estudos incluídos nesta revisão sistemática e meta-análise, cinco eram estudos de coorte e um era ensaio clínico randomizado. Em relação à população, todos os pacientes apresentavam insuficiência mitral secundária moderada à severa e severa (estágios C e D) e foram tratados por cirurgia ou pela terapia percutânea. Todos os estudos investigaram desfechos de mortalidade, regurgitação residual ou emergências após o procedimento.

Figura 1. Diagrama de fluxo de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systemic and Meta-analyses guidelines* (n = número de estudos).



A avaliação da qualidade dos estudos foi realizada usando principalmente a escala RoB 2 para o ensaio clínico randomizado e a escala de Newcastle-Ottawa, uma das ferramentas mais utilizadas para avaliar a qualidade em meta-análises de estudos observacionais.

A escala de RoB 2 para avaliar o risco de vieses do ensaio clínico randomizado do estudo EVEREST II, guiado por Feldman et al., avaliou 5 critérios para determinar o viés: O processo de randomização, desvios de intervenção pretendidos, perda de dados de desfechos, medida dos desfechos, seleção dos resultados reportados e geral. Assim, o processo de randomização, a perda de dados de desfechos e a seleção dos resultados reportados foram considerados de baixo risco de viés, visto que todo o processo estava bem descrito no estudo. Porém, uma vez que se tratou de um ensaio clínico randomizado não cego, os desvios de

intervenção pretendidos e a medida dos desfechos foram considerados de médio risco de viés. Sendo assim, uma vez que havia três critérios com baixo risco de viés e dois com risco de viés intermediário, o ensaio clínico randomizado foi considerado de baixo risco de viés, apesar de não ser duplo-cego.

A escala Newcastle-Ottawa, incluindo oito itens, avaliou a qualidade metodológica em três domínios: seleção, comparabilidade e desfecho com no máximo 8 pontos. Baseado na ferramenta de avaliação de qualidade, os estudos foram classificados como tendo alto risco (1–3 pontos), risco intermediário (4–5 pontos) ou baixo risco de viés (6–8 pontos). Assim, nessa revisão sistemática, dos 6 estudos que compõem a meta-análise, apenas dois possuem risco intermediário, o estudo de DeBonis e o de Conradi, ambos com 5 pontos. Todos os demais estudos possuem baixo risco de viés, sendo, os estudos de Taramasso, Gyoten e Ondrus com 7 pontos e o estudo de Ted Feldman com 8 pontos. A síntese da qualidade dos estudos e risco de viés pode ser observada na tabela 1.

**Tabela 1 Qualidade dos estudos de acordo com o Newcastle-Ottawa scale.**

<b>Estudo</b>	<b>Seleção</b>	<b>Comparabilidade</b>	<b>Resultados</b>	<b>NOS Score</b>
Taramasso 2012	4/4	1/1	2/3	7/8
Gyoten 2020	4/4	1/1	2/3	7/8
Ondrus 2016	4/4	1/1	2/3	7/8
De Bonis 2016	3/4	0/1	2/3	5/8
Feldman 2015	4/4	1/1	3/3	8/8
Conradi 2013	3/4	0/1	2/3	5/8

## **5.2 Tipo de participantes**

Para a comparação dos resultados pós-operatórios entre a cirurgia cardíaca e a terapia percutânea, 708 pacientes com doença cardíaca, apresentando insuficiência mitral funcional moderada a severa (estágios C e D) e dispnéia refratária à terapia farmacológica, foram incluídos no estudo. Em relação aos parâmetros ecocardiográficos, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo variou de 17% a 73%.

Em relação ao risco cirúrgico dos participantes, a pontuação de mortalidade na cirurgia cardiovascular, conforme o Logistic Euroscore, variou de 2,8% a 54%, com uma

média de 19,6% ( $\pm 19,6$ ). Isso indica um elevado risco cirúrgico para os participantes, ou seja, uma alta probabilidade de morte durante a cirurgia cardíaca, o que tende a favorecer a indicação da terapia percutânea em detrimento da cirurgia. A exceção foi observada nos participantes do estudo EVEREST (FELDMAN et al, 2015), que não foram avaliados quanto ao risco cirúrgico na pesquisa. A idade dos participantes variou de 51 a 84 anos. Dentre os 133 pacientes que já haviam passado por cirurgias cardíacas, 45 foram submetidos a *bypass* de enxerto nas coronárias. Além disso, entre os 133 pacientes submetidos a cirurgias cardíacas anteriores, 69 foram tratados com MitraClip, enquanto 86 passaram por uma nova cirurgia cardíaca. Dos 708 pacientes estudados, 335 apresentavam fibrilação atrial, e foram registrados 198 casos de doença arterial coronariana, além de 522 casos de insuficiência cardíaca em estágios III/IV (Tabela 2).

### **5.3 Tipos de intervenções**

Não houve distinção entre o tipo de cirurgia cardíaca realizada pelos participantes, se seria minimamente invasiva ou por esternotomia, ou se seria cirurgia de substituição da valva mitral ou reparo. Porém entre as terapias percutâneas, a única que fez parte do estudo foi o MitraClip, pois possui mais testes e estudo disponíveis, enquanto outras, como o Carillon, ainda não possuem o mesmo nível de evidência, motivo pelo qual não foram incluídas nesse estudo.

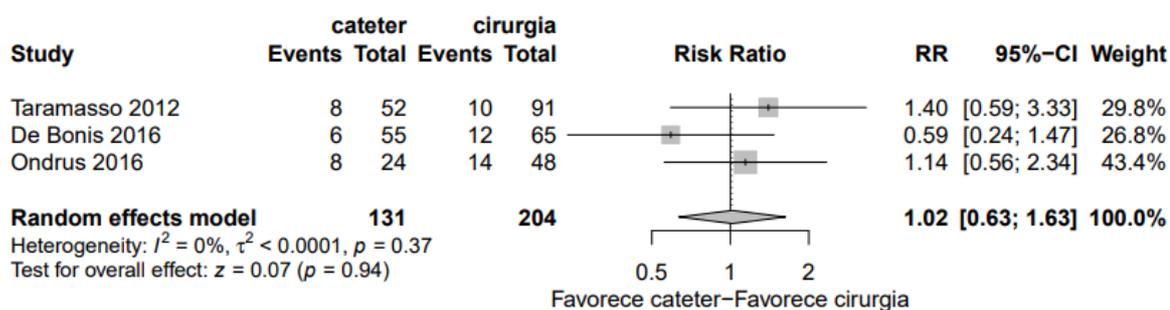
**Tabela 2 Características dos estudos incluídos.**

Estudo	No. Participantes		Idade em anos		Risco cirúrgico pelo Logistic Euroscore %		Fração de ejeção do ventrículo esquerdo		Número de pacientes com fibrilação atrial		Número de pacientes com doença coronariana		Número de pacientes com insuficiência cardíaca em NYHA III ou IV	
	Cateter	Cirurgia	Cateter	Cirurgia	Cateter	Cirurgia	Cateter	Cirurgia	Cateter	Cirurgia	Cateter	Cirurgia	Cateter	Cirurgia
Feldman (2015)	42	14	67±13	65±12	-	-	60±8	61±12	14	4	19	4	20	6
Gyoten (2020)	85	47	72±9	68±10	33,5±21	25±22	22±5,3	26±5,2	51	26	-	-	84	46
Ondrus (2016)	24	48	75±9	76±4	36±28	28±22	31±9	30±7	18	33	15	-	-	-
Taramasso (2012)	52	91	68±10	65±9	22±5	10±7,4	28±9,6	38,6±11,3	37	29	44	37	51	44
De Bonis (2016)	55	65	68±10	68±5	19±8,5	11±2	28±9,8	29±7	19	14	-	-	45	56
Conradi (2013)	95	76	72±8	64±11	34±19	10±8	36±12,7	42±6,5	55	35	53	26	93	67

#### 5.4 Insuficiência cardíaca NYHA III/IV após 1 ano ou mais do procedimento

Quanto a NYHA III e IV de insuficiência cardíaca após mais de um ano, os desfechos não foram significantes. A metanálise evidenciou que o grupo submetido à terapia percutânea apresentou um Risk Ratio de 1,02 (RR, 1,02; 95%CI, 0,63–1,63; P=0,94) (Figura 2). Houve baixa heterogeneidade estatística entre os estudos (I2 = 0%).

**Figura 2. Forestplot da razão de chances (RR) de Insuficiência cardíaca NYHA III/IV após mais de 1 ano do MitraClip ou cirurgia em pacientes com IM funcional grave.**

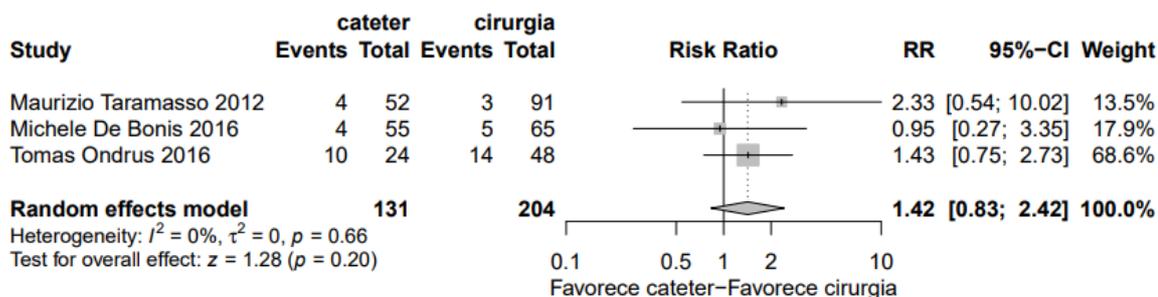


Legenda: A estimativa do RR corresponde ao meio dos quadrados, e a linha horizontal mostra o intervalo de confiança (IC) de 95%. A soma das estatísticas, juntamente com o resumo RR, é representada pelo meio do losango sólidos. A chance da probabilidade nula, pelo p value, foi de 94 %, p =0,94.

#### 5.5 Insuficiência cardíaca descompensada tipo C após 30 dias do procedimento.

Em relação à insuficiência cardíaca descompensada tipo C após 30 dias do procedimento, não houve significância. A metanálise evidenciou que o grupo submetido à terapia percutânea apresentou um Risk Ratio de 1,42 (RR, 1,42; 95%CI, 0,83–2,42; P=0,20) (Figura 3). Houve baixa heterogeneidade estatística entre os estudos (I2 = 0%).

**Figura 3. Forestplot da razão de chances (RR) de Insuficiência cardíaca tipo C após 30 dias do procedimento MitraClip ou cirurgia em pacientes com IM funcional grave.**

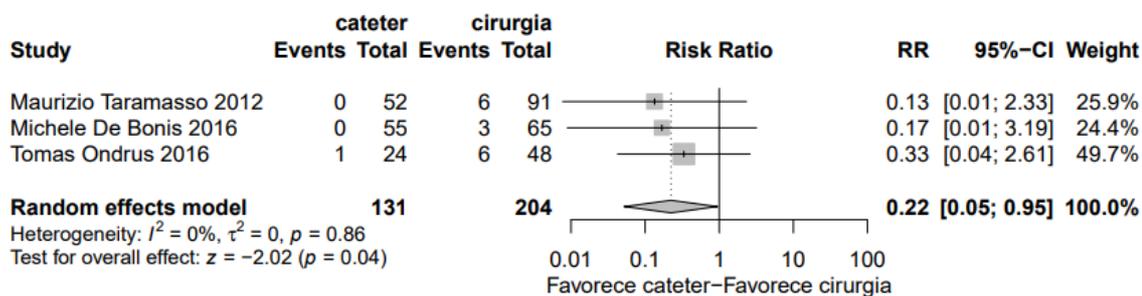


Legenda: A estimativa do RR corresponde ao meio dos quadrados, e a linha horizontal mostra o intervalo de confiança (IC) de 95%. Em cada linha, o número de eventos como uma fração do número total randomizado é mostrado para ambos os grupos de tratamento. A soma das estatísticas, juntamente com o resumo RR, é representada pelo meio do losango sólidos. A chance da probabilidade nula, pelo p value, foi de 20 %,  $p = 0,20$ .

### 5.6 Mortalidade no período equivalente ao intra-operatório

Com relação à mortalidade intraoperatória, a metanálise evidenciou que o grupo submetido à terapia percutânea apresentou um Risk Ratio de 0,22 (95%CI, 0,05–0,95;  $P=0,04$ ) (Figura 4). Houve baixa heterogeneidade estatística entre os estudos ( $I^2 = 0\%$ ).

**Figura 4. Forestplot da razão de chances (RR) da mortalidade intra-operatóriodo procedimento MitraClip ou cirurgia em pacientes com IM funcional grave.**

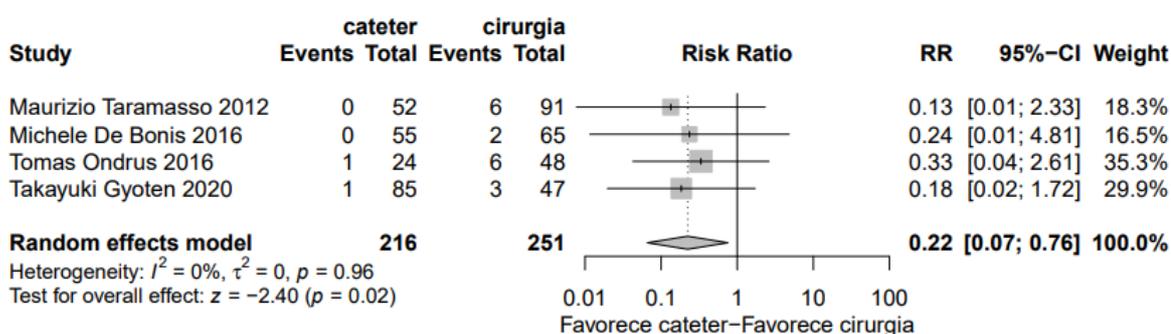


Legenda: A estimativa do RR corresponde ao meio dos quadrados, e a linha horizontal mostra o intervalo de confiança (IC) de 95%. Em cada linha, o número de eventos como uma fração do número total randomizado é mostrado para ambos os grupos de tratamento. A soma das estatísticas, juntamente com o resumo RR, é representada pelo meio do losango sólidos. A chance da probabilidade nula, pelo p value, foi de 4 %,  $p = 0,04$ .

### 5.7 Mortalidade após 30 dias do procedimento

O risco de mortalidade após 30 dias foi menor entre os pacientes submetidos à terapia percutânea comparado àqueles submetidos à cirurgia (RR, 0,22; 95%CI, 0,07–0,76; P=0,02) (Figura 5). Houve baixa heterogeneidade estatística entre os estudos (I2 = 0%).

**Figura 5. Forestplot da razão de chances (RR) da mortalidade após 30 dias do procedimento MitraClip ou cirurgia em pacientes com IM funcional grave.**

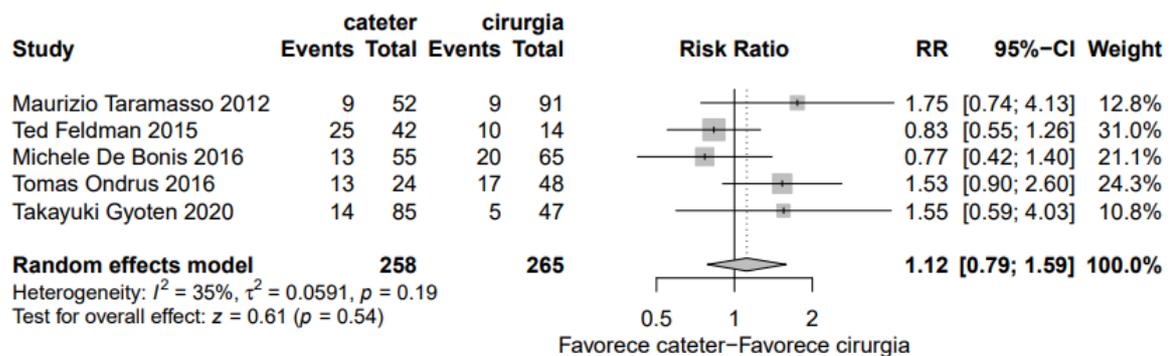


Legenda: A estimativa do RR corresponde ao meio dos quadrados, e a linha horizontal mostra o intervalo de confiança (IC) de 95%. Em cada linha, o número de eventos como uma fração do número total randomizado é mostrado para ambos os grupos de tratamento. A soma das estatísticas, juntamente com o resumo RR, é representada pelo meio do losango sólidos. A chance da probabilidade nula, pelo p value, foi de 0,02 %, p =0,02.

### 5.8 Mortalidade após 1 a 5 anos do procedimento

Com relação mortalidade de 1 a 5 anos após o procedimento, os desfechos não foram significantes. A metanálise evidenciou que o grupo submetido à terapia percutânea apresentou um Risk Ratio de 1,12 (RR, 1,12; 95%CI, 0,79–1,59; P=0,54). Houve moderada heterogeneidade entre os estudos, com I2 correspondendo a 35% (Figura 6).

**Figura 6. Forestplot da razão de chances (RR) da mortalidade após 1 a 5 anos do procedimento MitraClip ou cirurgia em pacientes com IM funcional grave.**

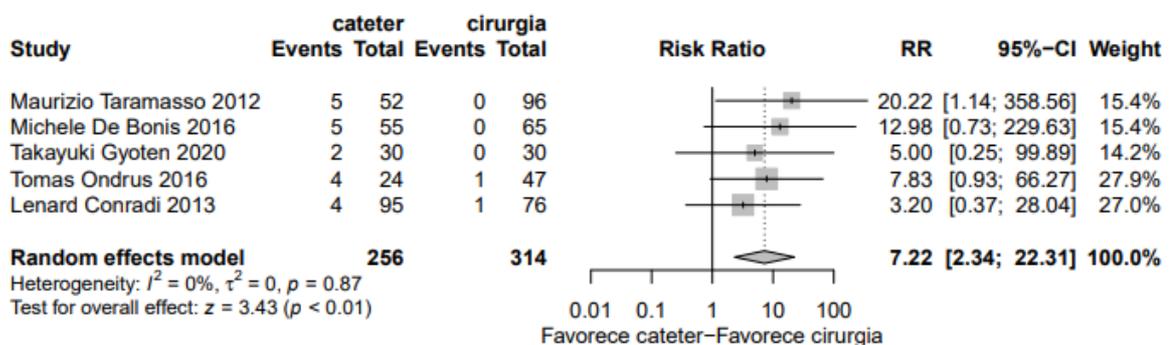


Legenda: A estimativa do RR corresponde ao meio dos quadrados, e a linha horizontal mostra o intervalo de confiança (IC) de 95%. A soma das estatísticas, juntamente com o resumo RR, é representada pelo meio do losango sólidos. A chance da probabilidade nula, pelo p value, foi de 54 %,  $p = 0,54$ .

### 5.9 Insuficiência mitral recorrente graus +3 e +4 após 30 dias do procedimento

Com relação à incidência de insuficiência mitral residual moderada a severa e severa após 30 dias, a meta-análise evidenciou que o grupo submetido à terapia percutânea apresentou um Risk Ratio de 7,22 (RR, 7,22; 95%CI, 2,34–22,31;  $P < 0,01$ ) (Figura 7). Houve baixa heterogeneidade estatística entre os estudos ( $I^2 = 0\%$ ).

**Figura 7. Forestplot da razão de chances (RR) da regurgitação residual graus +3 e +4 após 30 dias do MitraClip ou cirurgia em pacientes com IM funcional grave.**

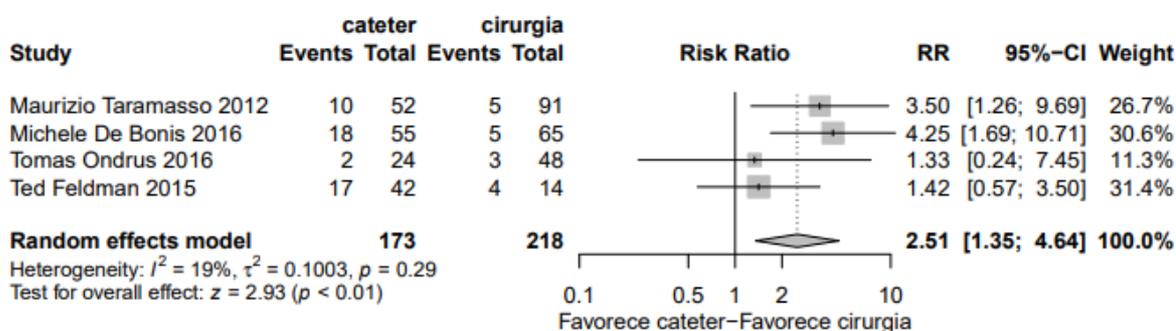


Legenda: A estimativa do RR corresponde ao meio dos quadrados e a linha horizontal mostra o intervalo de confiança (IC) de 95%. A soma das estatísticas, no resumo RR, é representada pelo meio do losango sólidos. A chance da probabilidade nula, estimada pelo p value, foi menor que 1 %,  $p < 0,01$ .

### 5.10 Insuficiência mitral recorrente graus +3 e +4 após 1 a 5 anos do procedimento.

Em se tratando da insuficiência mitral residual moderada a severa e severa após 1 a 5 anos, evidenciou-se que no grupo submetido à terapia percutânea, a incidência de regurgitação mitral residual recorrente, medida pelo risk ratio, foi de 2,51 vezes mais frequente que no grupo submetido à cirurgia (RR; 2,51; IC 95%, 1,35–4,64;  $P < 0,01$ ) (Figura 8). Houve baixa heterogeneidade estatística entre os estudos ( $I^2 = 0\%$ ).

**Figura 8.** Forestplot da razão de chances (RR) de regurgitação residual graus +3 e +4 após mais de 1 ano do MitraClip ou cirurgia em pacientes com IM funcional grave.

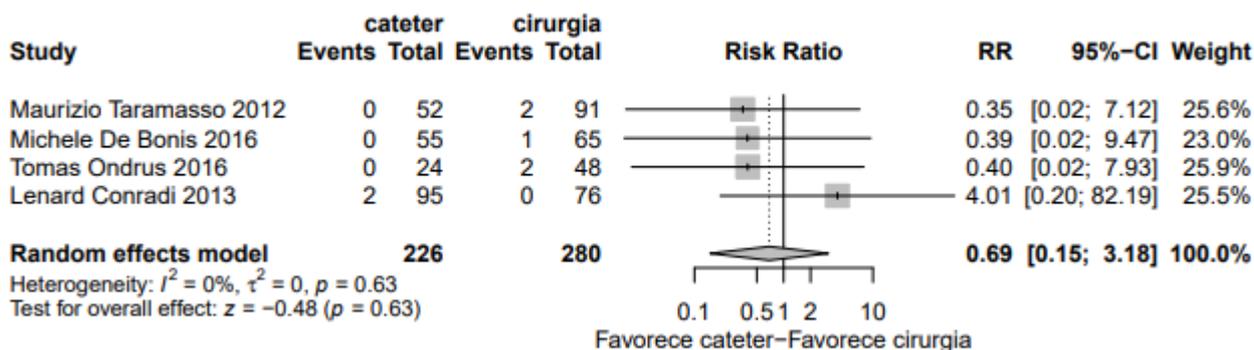


Legenda: A estimativa do RR corresponde ao meio dos quadrados, e a linha horizontal mostra o intervalo de confiança (IC) de 95%. Em cada linha, o número de eventos como uma fração do número total randomizado é mostrado para ambos os grupos de tratamento. A soma das estatísticas, juntamente com o resumo RR, é representada pelo meio do losango sólidos. A chance da probabilidade nula, estimada pelo p value, foi menor que 1 %,  $p < 0,01$ .

### 5.11 Acidentes vasculares encefálicos após 30 dias do procedimento

Com relação à incidência de acidentes vasculares encefálicos após 30 dias, não houve significância nesse desfecho. A metanálise evidenciou que o grupo submetido à terapia percutânea apresentou um Risk Ratio de 0,69 (RR; 0,69; IC 95%, 0,15–3,18;  $P = 0,63$ ). Houve baixa heterogeneidade estatística entre os estudo, com  $I^2$  correspondendo a 0% (Figura 9)

**Figura 9. Forestplot da razão de chances (RR) de acidentes vasculares encefálicos após 30 dias do procedimento MitraClip ou cirurgia em pacientes com IM funcional grave.**

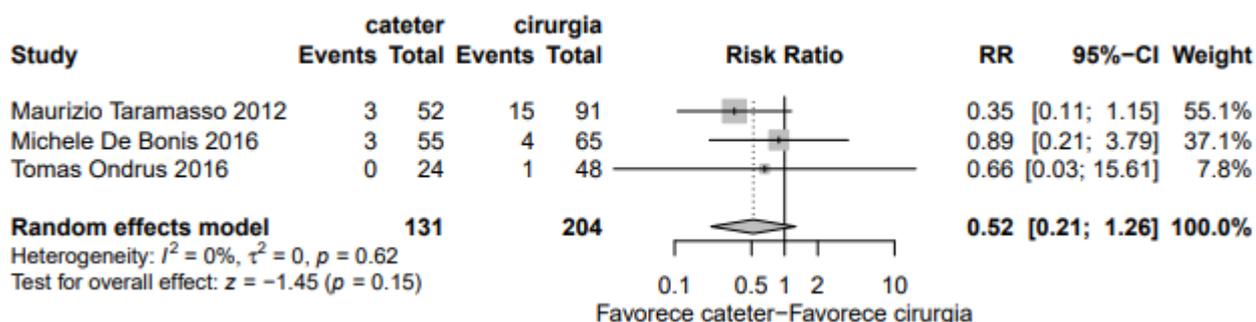


Legenda: A estimativa do RR corresponde ao meio dos quadrados, e a linha horizontal mostra o intervalo de confiança (IC) de 95%. A soma das estatísticas, juntamente com o resumo RR, é representada pelo meio do losango sólidos. A chance da probabilidade nula, estimada pelo p value, foi de 63 %,  $p = 0,63$ .

### 5.12 Sepsis após 30 dias depois do procedimento

Com relação à incidência de sepsis após 30 dias, esse desfecho não foi significativo. A metanálise evidenciou que o grupo submetido à terapia percutânea apresentou um Risk Ratio de 0,52 (RR, 0,52; 95%CI, 0,21–1,26;  $p = 0,15$ ). Houve baixa heterogeneidade estatística entre os estudos, com  $I^2$  correspondendo a 0% (Figura 10).

**Figura 10. Forestplot da razão de chances (RR) de sepsis após 30 dias depois do procedimento MitraClip ou cirurgia em pacientes com IM funcional grave.**



Legenda :Forestplot da razão de chances (RR) de sepsis após o procedimento MitraClip ou cirurgia em pacientes com IM funcional grave. A estimativa do RR corresponde ao meio dos quadrados, e a linha horizontal mostra o intervalo de confiança (IC) de 95%. Em cada linha, o número de eventos como uma fração do número total randomizado é mostrado para ambos os grupos de tratamento. A soma das estatísticas, juntamente com o resumo

RR, é representada pelo meio do losango sólidos. A chance da probabilidade nula, estimada pelo p value, foi de 15 %, p =0,15.

### 5.13 Avaliação pelo GRADE

Com base nos resultados desse estudo, torna-se necessário estudar os níveis de evidência dos desfechos que obtiveram na meta-análise, p-value menor que 0,05 e precisão; ou seja, mortalidade intra-operatória, mortalidade em 30, insuficiência mitral residual em 30 dias e insuficiência mitral residual em mais de 1 ano. Com isso, a análise da evidência desses desfechos foi feita por meio do GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), sistema desenvolvido para graduar a qualidade das evidências em saúde. Os desfechos de mortalidade em 30 dias, mortalidade intraoperatória e regurgitação residual em 30 dias obtiveram nível de evidência moderada. Esse nível de evidência foi alcançado, apesar do viés de publicação altamente suspeito e da maioria dos tipos de estudos envolvidos, coortes, porque houve amplitude do RR resumo maior que 5 ou menor que 0,5. Já com relação à regurgitação residual em mais de um ano, o nível de evidência foi baixa, porque a amplitude do RR resumo não foi maior que 5.

Tabela 3 Avaliação dos níveis de evidência dos desfechos pelo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	[Cateter]	[Cirurgia]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

#### Insuficiência mitral residual (seguimento: 30 dias)

4	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito associação muito forte	20/256 (7.8%)	2/314 (0.6%)	RR 7.22 (2.34 para 22.31)	40 mais por 1.000 (de 9 mais para 136 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
---	----------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--	---------------	--------------	---------------------------	---	------------------	------------

#### Insuficiência mitral residual (seguimento: variação 1 anos para 5 anos)

4	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito forte associação	47/173 (27.2%)	17/218 (7.8%)	RR 2.51 (1.35 para 4.64)	118 mais por 1.000 (de 27 mais para 284 mais)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
---	----------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--	----------------	---------------	--------------------------	---	---------------	------------

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	[Cateter]	[Cirurgia]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

### Mortalidade intraoperatória

3	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito forte associação	1/131 (0.8%)	15/204 (7.4%)	RR 0.22 (0.05 para 0.95)	57 menos por 1.000 (de 70 menos para 4 menos)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
---	----------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--	--------------	---------------	--------------------------	---	---------------	---------

### Mortalidade (seguimento: 30 dias)

4	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito forte associação	2/216 (0.9%)	17/251 (6.8%)	RR 0.22 (0.07 para 0.76)	53 menos por 1.000 (de 63 menos para 16 menos)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
---	----------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--	--------------	---------------	--------------------------	--	---------------	---------

### Mortalidade (seguimento: variação 1 anos para 5 anos)

5	estudo observacional	não grave	grave	não grave	grave	viés de publicação altamente suspeito	75/258 (29.1%)	61/265 (23.0%)	RR 1.13 (0.86 para 1.50)	30 mais por 1.000 (de 32 menos para 115 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
---	----------------------	-----------	-------	-----------	-------	---------------------------------------	----------------	----------------	--------------------------	---	---------------------	---------

## 6 DISCUSSÃO

Embora a terapia percutânea seja estudada para insuficiência mitral (IM) refratária, faltam estudos comparativos com a cirurgia para insuficiência mitral secundária (IMS). O COAPT Trial, por exemplo, concluiu que o MitraClip reduziu mortalidade e sintomas em um ano em pacientes com IMS, mas esse estudo foi em comparação com a terapia conservadora (STONE et al, 2018). Por outro lado, Nicholas et al. (2020) demonstraram que a terapia percutânea, em comparação com a cirurgia, diminuiu as taxas de mortalidade em 30 dias em pacientes com IM primária e secundária, mas não as de regurgitação residual (NICHOLAS et al, 2020). Com isso, esta meta-análise investigou esses desfechos em pacientes com IMS para analisar como o risco cirúrgico, a idade e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) influenciam no desempenho do MitraClip em comparação com a cirurgia. Assim, encontrou-se com baixa e moderada qualidade de evidência, respectivamente, que o MitraClip reduziu a mortalidade intraoperatória e em 30 dias, enquanto a cirurgia mostrou-se mais eficaz na redução da regurgitação residual em 30 dias. Por isso, a análise foi feita com base nesses desfechos de maior evidência, enquanto os de sepse, insuficiência cardíaca e acidentes neurológicos foram insignificantes.

Logo, uma vez que há desfechos favorecendo terapias diferentes, é imprescindível avaliar o perfil do paciente apto a cada uma. Considerando a regurgitação residual, por exemplo, a cirurgia reduziu em 7,4 vezes em 30 dias, enquanto a mortalidade intraoperatória e em 30 dias foi 4,5 vezes menor pela terapia percutânea. Porém, esses resultados se devem não apenas à terapia, mas também às características da população. No COAPT Trial, por exemplo, os pacientes apresentavam média da idade de 74 anos, média de STS 7,8% e mediana de FEVE de 30%. (STONE et al, 2018). Já a revisão de Nicholas et al em 2020 estudou pacientes com idade média de 71,86; FEVE média de 47% e Logistic Euroscore médio de 15,5 (NICHOLAS A. Oh et al, 2020). Com isso, essa meta-análise estudou esses desfechos em uma população com Logistic Euroscore mais alto, média de 19,6; idade mais baixa, média de 68,5 anos e FEVE mais baixa, média de 25,8%, para entender estatisticamente a influência desses fatores.

Dada a importância crítica da mortalidade, a meta-análise indicou que a terapia percutânea foi mais favorecida devido à sua proteção nos desfechos de mortalidade em 30 dias e mortalidade intraoperatória. Isso ocorreu porque a cirurgia não foi favorecida em nenhum subgrupo de risco cirúrgico estudado para esse desfecho e os pacientes submetidos ao

MitraClip obtiveram risk ratio resumo de 0,22 para mortalidade em comparação com a cirurgia, com significância estatística. Afinal, como já está bem descrito na literatura médica, a cirurgia acarreta maiores complicações, como sangramentos, injúria renal aguda e bloqueio atrioventricular com necessidade de implante de marca-passo (WANG et al, 2020). Porém, a meta-análise também evidenciou que a terapia percutânea não foi capaz de diminuir a regurgitação residual de forma tão eficaz quanto a cirurgia, pois os pacientes submetidos ao MitraClip apresentaram risk ratio de 7,22 para regurgitação residual moderada à severa e severa. Isso se deveu ao fato de que a única terapia percutânea incluída nesse estudo foi o MitraClip, o qual não é capaz de diminuir o diâmetro do ventrículo esquerdo através da técnica de Alfieri (ROMANO E BOLLING, 2017). Por outro lado, a cirurgia consegue diminuir a regurgitação residual devido à remodelação ventricular que ela causa, diminuindo o anel mitral e aumentando seu diâmetro anteroposterior (KONGAEREPOONG et al, 2020). Entretanto, embora esteja bem definida na ciência que o diâmetro do ventrículo esquerdo predispõe à regurgitação residual após intervenção, ainda não se sabe se há influência direta entre o risco cirúrgico, a FEVE e a idade, motivo pelo qual esse estudo se dispôs a analisar isso.

Com isso, no desfecho de regurgitação residual em 30 dias, percebeu-se que quanto maior foi a média do risco nos subgrupos dos estudos, menos a cirurgia foi favorecida, embora não tenha sido encontrado gradiente de resposta. No subgrupo com Logistic Euroscore médio de 14,45%, a regurgitação residual apresentou uma probabilidade relativa, medida pelo risk ratio de 20,22 vezes maior pelo MitraClip, por exemplo. Todavia, no subgrupo com Logistic Euroscore médio de 23,42%, o risk ratio de regurgitação residual pelo MitraClip sobre a cirurgia foi apenas 3,20 vezes maior. Logo, em nenhum subgrupo de risco cirúrgico, o MitraClip reduziu sintomas, visto que isso se relaciona diretamente aos graus de regurgitação (ROMANO E BOLLING, 2017). Isso diferiu do COAPT Trial, comparativo com terapia conservadora, que constatou redução de sintomas em um ano com risco cirúrgico médio de 7,8% pelo STS (STONE et al, 2018). Em contrapartida, o estudo corroborou com os achados de Nicholas et al., em que a cirurgia reduziu a regurgitação residual 2,81 vezes comparada ao MitraClip, com Logistic Euroscore médio de 15,5 (NICHOLAS A. Oh et al, 2020). Portanto, espera-se que em Logistic Euroscore baixo e inferior a 14,45% haja mais benefício pela cirurgia devido à menor regurgitação residual.

Além disso, é imprescindível examinar a influência da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), visto que a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida é a principal causa da insuficiência mitral secundária (ROMANO E BOLLING, 2017). Logo, notou-se que no subgrupo com FEVE média de 30,46%, houve maior redução da regurgitação residual em 30 dias pela cirurgia, em comparação com o de FEVE média de 23,42%. Isso aconteceu porque nesse subgrupo, o risk ratio de regurgitação residual pelo MitraClip sobre a cirurgia foi 20,22 vezes maior, com significância estatística. Por outro lado, no subgrupo com FEVE média de 23,42 o risk ratio de regurgitação residual pelo MitraClip sobre a cirurgia foi 5,00 vezes maior, sem significância estatística. Entretanto, esse estudo não conseguiu encontrar gradiente de resposta entre a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e a regurgitação residual. Por isso, novos estudos, com ensaios clínicos randomizados, ainda são necessários para averiguar essa relação.

Ao considerar a idade, em pacientes com média de 66,17 anos, a cirurgia reduziu a regurgitação residual em 30 dias em 20,22 vezes em comparação com o MitraClip, com boa precisão. Já nos pacientes com média de 75,6 anos; a cirurgia reduziu a regurgitação residual em 30 dias apenas em 7,83 vezes sem precisão, mostrando a possibilidade de o MitraClip ser mais eficaz. No entanto, não houve gradiente de resposta com a idade. Todavia, esse fator parece ter menos influência que os demais. Nos resultados de Nicholas et al., por exemplo, a cirurgia reduziu a regurgitação residual em apenas 2,81 vezes em 30 dias, com média de 71,86 anos, devido a um risco cirúrgico médio menor neste estudo. (NICHOLAS A. Oh et al, 2020).

Esses estudos são de moderada evidência porque os desfechos analisados foram avaliados pelo GRADE com essa qualidade. O risco de viés das 5 coortes não foi grave porque apenas 2 coortes possuíam viés intermediário (5/8 pela Newcastle Ottawa), enquanto 3 possuíam viés baixo (7/8 pela Newcastle Ottawa). O ensaio randomizado, EVEREST II, foi de baixo risco, pois nele havia apenas dois critérios da escala de RoB 2 com risco de viés intermediário, um indeterminado e três de baixo risco (FELDMAN et al, 2015). A inconsistência não foi grave, pois o I2 foi de 0% e havia sobreposição entre os intervalos de confiança. A evidência indireta foi não grave porque os dados se referiam diretamente ao desfecho. A imprecisão não foi grave porque os intervalos de confiança desses desfechos apresentavam significância estatística. O viés de publicação, por outro lado, foi suspeito, visto que eram apenas 6 estudos e todos em língua inglesa. Porém, houve efeito de magnitude, o que aumentou o nível da evidência.

Sendo assim, essa revisão apresenta novas evidências sobre a terapia percutânea para insuficiência mitral secundária severa, que historicamente possui mais análises à cirurgia. Isso se deve ao fato de que até 2018, as evidências indicavam que a cirurgia era a única terapia capaz de promover melhora aos pacientes com insuficiência mitral secundária severa com fração de ejeção do ventrículo esquerdo abaixo de 30%, apesar da baixa sobrevida. (PATRICK O'GARA E EUGENE BRAUNWALD, 2009). Esse paradigma mudou com o COAPT Trial, que trouxe as evidências mais altas sobre o MitraClip e comprovou diminuição de mortalidade e sintomas em um ano, com mediana de FEVE de 30% (STONE et al, 2018). Porém, o COAPT Trial não teve um grupo controle de cirurgia para estudar as diferenças de prognóstico entre a terapia percutânea e a cirurgia, motivo pelo qual essa discussão ainda persiste (STONE et al, 2018). Com isso, nessa revisão evidenciou-se que a cirurgia reduziu a regurgitação residual em 30 dias 20,22 vezes a mais do que o MitraClip, principalmente em pacientes com FEVE média de 30,46%. Por isso, esse estudo contribuirá na decisão entre a intervenção cirúrgica ou percutânea para insuficiência mitral secundária severa, uma valvopatia com risco elevado de evoluir para a forma aguda e atinge cerca de um terço dos pacientes com insuficiência cardíaca (PACKER E GRAYBURN, 2019). Entretanto, como não foi possível avaliar gradiente de resposta, essa correlação ainda necessita ser avaliada por uma análise de variância.

Portanto, tendo em vista essas implicações na saúde pública, é substancial avaliar que esse estudo sofreu com limitações que não o permitiram alcançar nível de evidência alta, mas também com pontos que trouxeram moderada qualidade de evidência. A principal limitação foi a escassez de ensaios clínicos randomizados sobre o tema, motivo pelo qual o estudo só contou com um, o EVEREST II. Além disso, havia também poucas coortes, apenas 6 e todos em língua inglesa, o que trouxe um alto viés de publicação ao estudo. Porém, essa revisão sistemática e meta-análise contou com um estudo consistente, preciso e direto porque a análise foi feita apenas com os desfechos que possuíam I2 de 0%, dados diretos e sobreposição entre os intervalos de confiança, todos com significância estatística. Além disso, esses desfechos contaram com efeito de magnitude do RR resumo maior que 5 para regurgitação residual em 30 dias e do RR resumo menor que 0,5 para mortalidade em 30 dias.

## 7 CONCLUSÃO

Essa revisão analisou as diferenças no desempenho pós-operatório entre cirurgia e terapia percutânea em pacientes com insuficiência mitral secundária por meio da influência das características pré-operatórias nos desfechos. Entretanto, não houve significância estatística para os desfechos de insuficiência cardíaca em 30 dias e em mais de um ano; sepse em 30 dias; acidentes neurológicos em 30 dias e mortalidade em mais de um ano. Já o desfechos de regurgitação em mais de um ano, embora tenha sido significativo, apresentou baixa evidência. Por outro lado, embora os desfechos de mortalidade intraoperatória e mortalidade em 30 dias tenham sido significativos com baixa evidência, fizeram parte da análise devido à importância crítica. Porém, a análise foi realizada, principalmente com base no desfechos de regurgitação residual em 30 dias que foi o único a ser considerado com moderada qualidade de evidência pelo GRADE.

Logo, concluiu-se que em pacientes com Logistic Euroscore acima de 14,45% é preferível escolher o MitraClip, pois reduz a mortalidade em 30 dias em mais de quatro vezes. Contudo, uma vez que a cirurgia é mais eficaz em reduzir a regurgitação residual, tende a ser mais favorecida quando o Logistic Euroscore for abaixo de 14,45%. Porém, em pacientes com Logistic Euroscore próximo a 14,45%; deve-se atentar também para as outras características. Assim, em pacientes com idade inferior a 66 anos, espera-se maior redução de regurgitação residual com a cirurgia, ao passo que em pacientes com idade superior a 66 anos, os benefícios tendem a serem maiores com o MitraClip pela redução da mortalidade. Já com relação à fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), essa revisão evidenciou que no valor médio de 30,46%, a cirurgia tende a ser mais favorecida pela redução de regurgitação residual. Contudo, uma vez que nessa revisão não foi avaliado gradiente de resposta, só houve 6 estudos, apenas um ensaio clínico randomizado e todos foram em língua inglesa, novos estudos são necessários para averiguar essas correlações.

## REFERÊNCIAS

GEIDEL, S. et al. Early and late results of restrictive mitral valve annuloplasty in 121 patients with cardiomyopathy and chronic mitral regurgitation. **The Thoracic and cardiovascular surgeon**, v. 56, p. 262 – 8, 7 2008.

SALVO, T. et al. Mitral valve surgery in advanced heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 55, p. 271 – 82, 2 2010.

FRANZEN, O. et al. MitraClip therapy in patients with end-stage systolic heart failure. **European journal of heart failure**, v. 13, p. 569 – 76, 4 2011.

AURICCHIO, A. et al. Correction of mitral regurgitation in nonresponders to cardiac resynchronization therapy by MitraClip improves symptoms and promotes reverse remodeling. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 58, p. 2183 – 9, 11 2011.

TARAMASSO, M. et al. Interventional vs. surgical mitral valve therapy. Which technique for which patient? **Herz**, v. 38, p. 460 – 6, 7 2013.

TARAMASSO, M. et al. Mitraclip therapy and surgical mitral repair in patients with moderate to severe left ventricular failure causing functional mitral regurgitation: a single-centre experience. **European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery**, v. 42, p. 920 – 6, 9 2012.

WAN, B. et al. A meta-analysis of MitraClip system versus surgery for treatment of severe mitral regurgitation. **Annals of cardiothoracic surgery**, v. 2, p. 683 – 92, 12 2013.

STONE, G. W. et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. **The New England journal of medicine**, v. 379, p. 2307 – 2318, 10 2018.

OBADIA, J. et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. **The New England journal of medicine**, v. 379, p. 2297 – 2306, 8 2018.

OH, N. A. et al. An updated meta-analysis of MitraClip versus surgery for mitral regurgitation. **Annals of cardiothoracic surgery**, v. 10, p. 1 – 14, 2 2021.

WANG, T. K. M. et al. Comparison of percutaneous MitraClip versus mitral valve surgery for severe mitral regurgitation: a meta-analysis: Mitraclip and mitral valve surgery meta-analysis. **AsiaIntervention**, v. 6, p. 77 – 84, 12 2021.

ROMANO, MA. Surgery for Functional Mitral Regurgitation. In: Cohn LH, Adams DH. eds. **Cardiac Surgery in the Adult**, 5e. . **McGraw Hill**, 2017.

GRIGIONI, F. et al. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. **Circulation**, v. 103, p. 1759 – 64, 4 2001.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 372, p. n71 –, 3 2021.

BONIS, M. D. et al. MitraClip therapy and surgical edge-to-edge repair in patients with severe left ventricular dysfunction and secondary mitral regurgitation: mid-term results of a single-centre experience. **European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery**, v. 49, p. 255 – 62, 2 2015.

ANTUNES, M. J. MitraClip therapy and surgical edge-to-edge repair in patients with severe left ventricular dysfunction and secondary mitral regurgitation: is the solution here? **European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery**, v. 49, p. 263 – 4, 3 2015.

GYOTEN, T. et al. Outcome comparison of mitral valve surgery and MitraClip therapy in patients with severely reduced left ventricular dysfunction. **ESC heart failure**, v. 7, p. 1781 –1790, 5 2020.

FELDMAN, T. et al. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 66, p. 2844 – 2854, 1 2016.

ONDRUS, T. et al. Minimally invasive mitral valve repair for functional mitral regurgitation in severe heart failure: MitraClip versus minimally invasive surgical approach. **Interactive cardiovascular and thoracic surgery**, v. 23, p. 784 – 789, 7 2016.

TAKAGI, H. et al. A review of comparative studies of MitraClip versus surgical repair for mitral regurgitation. **International journal of cardiology**, v. 228, p. 289 – 294, 11 2016. SWAANS, M. J. et al. Survival of transcatheter mitral valve repair compared with

surgical and conservative treatment in high-surgical-risk patients. **JACC. Cardiovascular interventions**, v. 7, p. 875 – 81, 8 2014.

PARANSKAYA, L. et al. Percutaneous vs surgical repair of mitral valve regurgitation: single institution early and midterm outcomes. **The Canadian journal of cardiology**, v. 29, p. 452 –9, 8 2012.

ROSA, R. D. et al. Transcatheter Repair of Functional Mitral Regurgitation in Heart Failure Patients- A Meta-Analysis of 23 Studies on MitraClip Implantation. **Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society**, v. 82, p. 2800 – 2810, 9 2018.